

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. L. MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KOEXISTENZ ZENTRALER SCHLAFAPNOE UND PERIODISCHER ATMUNGSMUSTER BEI  
PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ UND OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Isabell Schulz

2015



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. L. MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KOEXISTENZ ZENTRALER SCHLAFAPNOE UND PERIODISCHER ATMUNGSMUSTER BEI  
PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ UND OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Isabell Schulz

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stephan Hirt
Tag der mündlichen Prüfung:	27. April 2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Grundlagen.....</b>	<b>4</b>
1.1	Herzinsuffizienz und Schlafapnoe .....	4
<b>2</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>9</b>
2.1	Design des Registers.....	9
2.2	Patienten.....	10
2.3	Bewertung .....	10
2.3.1	Demographische und klinische Daten .....	10
2.3.2	Screening auf schlafbezogene Atmungsstörungen.....	11
2.3.3	Diagnose obstruktiver oder zentraler Schlafapnoe mit oder ohne Cheyne-Stokes Atmung .....	13
2.4	Subanalyse.....	13
2.5	Statistische Auswertung .....	17
2.5.1	Stichprobengröße.....	17
2.5.2	Statistische Analyse .....	17
2.6	Ethik und Monitoring .....	18
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1	SCHLA-HF Register .....	19
3.1.1	Patienten.....	19
3.1.2	Einteilung der Schlafapnoetypen.....	21
3.1.3	Baselinecharakteristika .....	23
3.1.4	Prävalenz der Schlafapnoetypen.....	25
3.1.5	Anteil periodischer Atmung bei Herzinsuffizienz .....	27
3.1.6	Polysomnographie Beispiele .....	29
3.1.7	Vergleich periodisch und nicht-periodisch .....	31
3.1.8	Logistische Regression .....	33
3.2	Subanalyse.....	37
3.2.1	Baselinecharakteristika und Vergleich OSA vs. CSA.....	37
3.2.2	Lineare Regression .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	45
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	46
<b>5</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>55</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	55
6.2	Tabellenverzeichnis.....	56
6.3	Abkürzungsverzeichnis.....	57
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>67</b>

# 1 Einleitung und Grundlagen

## 1.1 Herzinsuffizienz und Schlafapnoe

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) liegt für Erwachsene der westlichen Bevölkerung bei 1-2% und zeigt einen deutlichen Anstieg mit zunehmendem Alter.<sup>1-4</sup> In der Gruppe der >85-jährigen liegt die Prävalenz schon bei ungefähr 10%.<sup>2,5</sup> Die HI betrifft also einen nicht unbedeutenden Teil unserer Bevölkerung. Im Jahre 2013 war sie, nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt, schon an dritter Stelle der Todesursachen in Deutschland.<sup>6</sup>

In den aktuellen Leitlinien wird zwischen systolischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF-REF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) und diastolischer Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HF-PEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) unterschieden.<sup>7</sup> Die HF-REF ist Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards und kommt vor allem bei Männern mit ischämischer Kardiomyopathie vor.<sup>8</sup> Die HF-PEF ist Folge einer verminderten Dehnbarkeit und Relaxation des linken Ventrikels, bei jedoch erhaltener systolischer Pumpfunktion.<sup>9,10</sup> Sie betrifft häufiger Frauen und hat oft eine nicht-ischämische Ursache.<sup>8,11-14</sup> Beide Formen der HI scheinen eine vergleichbare prognostische Bedeutung zu haben.<sup>4,14,15</sup>

Eine leitliniengerechte Medikation<sup>16-20</sup> und die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)<sup>21</sup> haben die Prognose vieler HI-Patienten verbessert.<sup>22</sup> Zudem kann heutzutage der plötzliche Herztod, eine häufige Todesursache herzinsuffizienter Patienten, mit Hilfe eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) effizient verhindert werden. ICDs stellen daher einen weiteren wichtigen Fortschritt in der Therapie der HI dar.<sup>23-26</sup>

Trotz allem ist die HI immer noch für häufige Krankenhausaufenthalte und hohe Mortalitätsraten verantwortlich.<sup>27-30</sup> Viele Patienten leiden weiterhin unter stark beeinträchtigenden persistierenden Symptomen. Ein Großteil dieser Patienten verstirbt nach wie vor an kardiovaskulären Ursachen, wie z.B. einer terminalen HI.<sup>31,32</sup> Folglich scheint es wichtig zu sein, zusätzliche Faktoren zu identifizieren, die Einfluss auf das Fortschreiten einer HI haben. Einen dieser Faktoren stellen die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) dar.<sup>22,33-37</sup>

Unter SBAS wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal eine Störung der nächtlichen Atmung ist. Durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen kann es während des Schlafes zu einem kompletten Stillstand (Apnoe) und/oder einer deutlichen Reduktion des Atemflusses (Hypopnoe) kommen. Die Folge ist ein Abfall der arteriellen Sauerstoffkonzentration ( $\text{SaO}_2$ ). Dieser Sauerstoffmangel führt wiederum zu einer Weckreaktion des Körpers (Arousal).<sup>38,39</sup> Als Kenngröße zur Beurteilung des Schweregrades von SBAS dient der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).

Die Einteilung der SBAS erfolgt nach der „Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen“ in 3 Gruppen: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA), die Hypoventilations-/Hypoxiesyndrome sowie die zentrale Schlafapnoe (CSA). Insgesamt werden 14 Krankheitsbilder zu den SBAS gezählt.<sup>40</sup>

In dieser Arbeit wird genauer auf die OSA und die CSA mit ihrer Unterform, der Cheyne-Stokes-Atmung (CSR), eingegangen.

Während es bei der OSA durch einen Kollaps der oberen Atemwege zu Apnoen und/oder Hypopnoen kommt,<sup>41-43</sup> ist die Ursache der CSA eine Störung des Atemzentrums, die sich in Form eines fehlenden Atemantriebes sowie fehlender Atemarbeit zeigt.<sup>44-46</sup> Ein periodisches An- und Abschwellen des Atemflusses (Crescendo-Decrescendo-Muster) ist das klassische Charakteristikum der CSR.<sup>47,48</sup>

Als Synonym für CSR wird der Begriff des *periodischen Atmungsmusters* genutzt.

Angaben zur allgemeinen Häufigkeit von SBAS beziehen sich hauptsächlich auf die OSA, die häufigere Schlafapnoeform. Epidemiologische Studien schätzen die Häufigkeit der OSA in der Allgemeinbevölkerung auf ca. 3-17 % der männlichen und ca. 2-9 % der weiblichen Erwachsenen.<sup>49-51</sup> Männer leiden etwa doppelt so häufig an einer OSA wie Frauen. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit der OSA zu.<sup>49-51</sup> Die Prävalenz von CSA in der allgemeinen Bevölkerung wurde bisher nicht erfasst, sie scheint jedoch deutlich seltener zu sein.<sup>52-54</sup>

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer HI ist die Prävalenz von SBAS deutlich höher und liegt bei 49-81%.<sup>55-62</sup> Es wird vor allem das Vorkommen von OSA und CSA mit ihrer Unterform der CSR beschrieben. Da die CSR sehr eng vergesellschaftet ist mit kardiovaskulären Erkrankungen, ist sie entsprechend häufig bei Patienten mit HI.<sup>60,61,63</sup>

Trotz des häufigen Vorkommens von SBAS bei Herzinsuffizienten ist die Diagnose oft schwierig zu stellen. Kardinalsymptome der SBAS, wie beispielsweise die Tagesschläfrigkeit, sind häufig nicht vorhanden.<sup>57,64-69</sup> Erschwerend kommt hinzu, dass die Rate der Patienten mit chronischer HI, die einer schlafmedizinischen Diagnostik unterzogen werden, heute noch sehr niedrig ist.<sup>22,65</sup> Nichtsdestotrotz ist eine frühe Diagnosestellung essentiell. Bereits in mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass SBAS einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit HI darstellen.<sup>33-37</sup> Dies gilt sowohl für HI-Patienten mit OSA,<sup>36</sup> als auch für solche mit CSA<sup>35</sup> oder periodischen Atmungsmustern<sup>33,34</sup>. Unterschiedliche Mechanismen begünstigen, bei gleichzeitigen Vorliegen einer SBAS, das Voranschreiten der HI.

Im Normalfall geht Schlaf mit einer Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems, des Herzzeitvolumens sowie der Herzfrequenz- und Blutdruckwerte einher.<sup>70-72</sup> Bei Vorliegen von SBAS kommt es durch wiederholte Apnoen/Hypopnoen und Arousals zu Unterbrechungen des Schlafes. Dies führt zu nächtlichem Stress. Das Herz wird dem schädigenden Einfluss wiederholter Hypoxämien und Aktivierungen des sympathischen Nervensystems ausgesetzt.<sup>37,72-74</sup> Die Folgen sind erhöhte nächtliche Blutdruck- und Herzfrequenzwerte sowie ein Anstieg von Vor- und Nachlast, die zu einer Verschlechterung der HI führen.<sup>37,64,70,71,75</sup>

Eine adäquate Therapie der SBAS kann schädigende Einflüsse minimieren und die Prognose der HI verbessern.<sup>37,64,70,76</sup> Bei Patienten mit HI und CSA ist die Herzinsuffizienztherapie die Therapie der Wahl. Sie verbessert nicht nur die HI sondern reduziert auch effektiv die CSA.<sup>73,77,78</sup> OSA spricht auf Herzinsuffizienztherapie nicht an. Die Therapie der mittel- bis schwergradigen OSA sieht als Standardbehandlung die CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) vor.<sup>78-81</sup> Diese reduziert die Frequenz von Apnoen/Hypopnoen und Arousals. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der systolischen Herzfunktion, einer Wiederherstellung nächtlicher Normoxämie sowie einer Reduktion der sympathischen Aktivität als auch der Vor- und Nachlast. Folglich kommt es zu einer Entlastung des Herzens.<sup>64,70,76</sup> So kann der frühzeitige Beginn einer CPAP-Therapie die Prognose der HI bei Patienten mit OSA verbessern.<sup>78,82</sup>

Indessen konnten Bitter und Kollegen nachweisen, dass 18% der Patienten mit HI und OSA unter CPAP-Therapie eine CSA entwickeln.<sup>78</sup>



Bei Herzgesunden ( $\text{BNP} < 100 \text{ pg/ml}$ ) liegt die Prävalenz von unter CPAP-Therapie entstehender oder persistierender CSA lediglich bei ca. 1.6%.<sup>83,84</sup> Mehrere Studien konnten zudem belegen, dass das klinische Bild bei Herzinsuffizienten nicht selten einen fließenden Übergang zwischen OSA und CSA zeigt.<sup>60,78,85,86</sup>

Definitionsgemäß weist die OSA einen Anteil zentraler Atemereignisse von  $< 50\%$  auf, die CSA einen Anteil von  $\geq 50\%$ . Diese strikte Trennung in OSA und CSA scheint insbesondere für Patienten mit HI nicht zutreffend zu sein. Eine gesonderte Betrachtung der Gruppe von Patienten bei denen eine Koexistenz von OSA und CSA vorliegt, erscheint sinnvoll. Diese Zwischenform der Schlafapnoe wird im folgenden Text auch als *kombinierte Schlafapnoe* bezeichnet und mit einem Anteil zentraler Atemereignisse von 20–80% definiert.

Überdies beobachteten Tkacova und Kollegen in zwei unterschiedlichen Studien,<sup>70,85</sup> dass einige Patienten mit OSA und HI ein An- und Abschwellen des Atemflusses aufweisen, welches starke Ähnlichkeit zu einem periodischen Atmungsmuster aufweist. Eine Studie von Ryan und Kollegen belegt, dass sich dieses langsame An- und Abschwellen des Atemflusses nur bei Patienten mit OSA und gleichzeitigem Vorliegen einer HI zeigt und sich bei Patienten ohne HI nicht nachweisen lässt.<sup>86</sup>

Ursächlich für diese Abweichungen vom klassischen klinischen Bild einer SBAS scheint eine beeinträchtigte Regulation der Atmung bei Patienten mit HI zu sein.<sup>78</sup>

HI ist definiert durch eine Verminderung der Herzfunktion, welche zu Veränderungen innerhalb des respiratorischen Feedbacksystems führt.<sup>87,88</sup> Die Folge sind Verzögerungen, welche die Zeit zwischen der Änderung im Feedbacksignal ( $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ) und der Wahrnehmung dieser Änderung durch die Chemorezeptoren verlängern. Solche Verzögerungen können in einer Instabilität der Atmungsregulation münden.<sup>89,90</sup> Eine Instabilität der Atmungsregulation kann wiederum die Entstehung periodischer Atmung begünstigen.<sup>86</sup>

Demzufolge könnten mögliche Indikatoren für eine beeinträchtigte Regulation der Atmung sowohl signifikante Anteile zentraler Apnoen und Hypopnoen, als auch das Vorliegen eines periodischen Atmungsmusters sein.<sup>86</sup>

Das Ziel dieser Analyse ist es, neben der Prävalenz auch mögliche Risikofaktoren solcher Indikatoren bei HI-Patienten zu untersuchen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der möglichen Koexistenz zentraler Schlafapnoe und periodischer Atmungsmuster bei Patienten mit HI und OSA.

Da dies bislang nie innerhalb eines großen Patientenkollektivs analysiert wurde, soll der Datensatz des SCHLA-HF Registers dazu dienen, folgende Fragen zu beantworten:

- (1) Wie hoch ist die Prävalenz der OSA, der kombinierten Schlafapnoe und der CSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz?*
- (2) Wie hoch ist jeweils die Prävalenz für das Auftreten eines periodischen Atmungsmusters bei OSA, kombinierter Schlafapnoe und CSA?*
- (3) Welches sind Prädiktoren für die Entwicklung eines periodischen Atmungsmusters?*

## 2 Methoden

Die Methodik des SCHLA-HF Registers wurde bereits publiziert.<sup>4,22</sup> Sie wird zum besseren Verständnis dieser Arbeit nochmals erläutert.

Das SCHLA-HF Register wurde von der Freiburger Ethikkommission genehmigt. Alle Aspekte des Registers wurden in Übereinstimmung mit *Good Clinical Practice* und der *Deklaration von Helsinki* durchgeführt.

### 2.1 Design des Registers

Alle deutschen Schlaflabore wurden eingeladen beim SCHLA-HF Register teilzunehmen. Nichtsdestotrotz hatte der Großteil nicht die nötige Infrastruktur für die Durchführung eines solchen Projektes. Die teilnehmenden Schlaflabore wurden angehalten Kardiologen aus der Umgebung zu kontaktieren. Ziel sollte es sein, ein Netzwerk zwischen Kardiologen und der Schlafmedizin aufzubauen, sodass das Register und die SERVE-HF Studie die Möglichkeit hatten fortzubestehen. Teilnehmende Kardiologen wurden von den Schlaflaboren kontaktiert und gebeten HI Patienten, welche den unten beschriebenen Einschlusskriterien des Registers entsprachen, nach und nach einzubestellen.

Insgesamt 138 deutsche Zentren (91 kardiologische Praxen und 47 kardiologische Kliniken) testeten Patienten mit chronischer HI und reduzierter systolischer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) auf ihre Eignung für den Studieneinschluss (Abb. 3). Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten auf SBAS untersucht. Patienten mit einer signifikanten Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf ( $AHI_{\text{Screening}} \geq 15/h$ ) und/oder mit einem klinischen Verdacht auf SBAS, wurden in eine der 66 kooperierenden Schlafkliniken überwiesen. Es wurde eine schlafmedizinisch überwachte Polysomnographie (PSG) mit zertifiziertem Scoring im Schlaflabor durchgeführt, eine definitive Diagnose gestellt sowie die empfohlene Behandlung dokumentiert (Abb. 3).

Das Register startete im Oktober 2007 und die Rekrutierung wurde Ende Mai 2013 abgeschlossen. Der Abschluss der Datenanalyse wurde für Ende 2014 geplant, sodass 2015 ein Abschlussbericht zur Verfügung stehen soll.<sup>4,22</sup>

### 2.2 Patienten

Die Einschlusskriterien für die Patienten des SCHLA-HF Registers waren die Folgenden: chronische HI, diagnostiziert nach den Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC)<sup>91</sup>  $\geq 12$  Wochen vor Studieneinschluss; mäßige bis schwere linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVEF  $\leq 45\%$  mit einem bildgebenden Verfahren wie Echokardiographie, Radionuklidangiographie, Linksventrikulographie oder kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie) dokumentiert  $< 12$  Wochen vor Studieneinschluss; New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, oder NYHA Klasse II mit  $\geq 1$  Krankenhausaufenthalt bedingt durch die HI in den letzten 12 Monaten; Patient in der Lage, die Studieninformationen vollkommen zu verstehen und eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben.

Patienten konnten nicht in das Register aufgenommen werden, wenn folgendes zutraf: gegenwärtige Nutzung einer positiven Atemwegsdruck (PAP-) Therapie; Lebenserwartung  $< 1$  Jahr aufgrund von Erkrankungen ohne Bezug zu der chronischen HF-REF; Herzoperation, perkutane Koronarintervention (PCI), Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Einschluss in das Register; CRT-Implantation, festgelegt oder durchgeführt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss; transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate vor der Randomisierung; primäre hämodynamisch relevante unkorrigierte Herzklappenerkrankung (Stenose oder Insuffizienz) oder jede andere Klappenerkrankung, die während der Studie eine Operation erforderlich macht; akute Myokarditis / Perikarditis innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss.<sup>4,22</sup>

### 2.3 Bewertung

#### 2.3.1 Demographische und klinische Daten

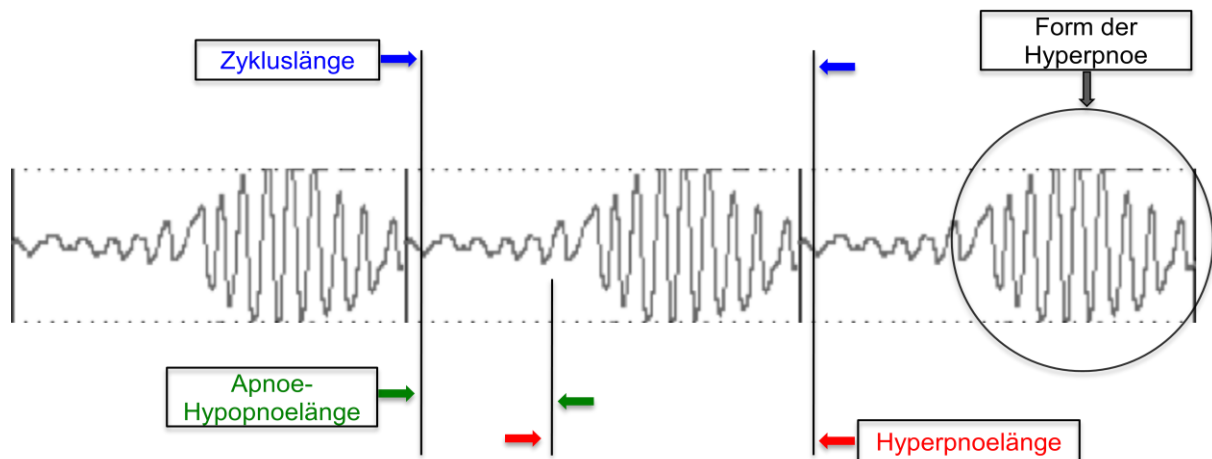
Beurteilt wurden demographische Daten, Informationen über den Schweregrad der HF-REF (NYHA-Klasse) und die Ätiologie der HF-REF. Darüber hinaus wurden häufige Komorbiditäten der HF-REF (Vorhofflimmern [VHF] und Diabetes) und Symptome von HF-REF/SBAS, wie Nykturie, Schlafzeit, nächtliche Dyspnoe ebenso wie die Medikation dokumentiert. Die Dokumentation der LVEF, gemessen mit Hilfe

eines bildgebenden Verfahrens wie der Echokardiographie, der Radionuklidangiographie, der Linksventrikulographie oder der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss, wurde hinzugefügt als die Datenerfassung im Mai 2009 ausgeweitet wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurden bereits 2.395 Patienten in das Register eingeschlossen. Ebenso wurde die Dokumentation um die Erfassung von Diabetes und Herzrhythmus erweitert.<sup>4,22</sup>

### **2.3.2 Screening auf schlafbezogene Atmungsstörungen**

Nach Registereinschluss erfolgte das SBAS Screening vor allem mit Hilfe des 2-Kanal Screeningsystems ApneaLink™ (ResMed Ltd., Sydney, Australia), welches den nasalen Luftfluss über eine Kanüle misst und die Pulsoximetrie protokolliert. Das ApneaLink™ wurde in mehreren Studien für das Screening von SBAS validiert.<sup>92-97</sup> Die Standardeinstellungen des Screeningsystems wurden für die Definition von Apnoe, Hypopnoe und Entsättigung genutzt: Eine Apnoe wurde definiert als ein 80% Abfall des Luftflusses für  $\geq 10$  Sekunden; eine Hypopnoe als Abfall des Luftflusses von 50-80% verglichen mit der Baseline für  $\geq 10$  Sekunden; eine Entsättigung als ein  $\geq 4\%$  Abfall der Sauerstoffsättigung; eine SBAS als  $AHI_{\text{Screening}} \geq 15/h$ .

Zusätzlich beinhaltet das ApneaLink™ einen flussbasierten Klassifikator, der als automatisierter diagnostischer Test für CSR fungiert. Der Klassifikator des ApneaLink™ nutzt verschiedene Parameter um CSR zu identifizieren. Die wichtigsten Parameter sind die Zykluslänge (für CSR üblicherweise 45-90s), die Apnoe-Hypopnoelänge, die Hyperpnoelänge und die Form der Hyperpnoe (Abb. 1).<sup>98</sup>



**Abb. 1: Parameter zur Berechnung des Algorithmus zur Erkennung periodischer Atmung, modifiziert nach Weinreich<sup>98</sup>**

Fünfzehn Zentren nutzten die respiratorische Polygraphie als Screening für SBAS, entweder allein (N=7) oder in Kombination mit ApneaLink<sup>TM</sup>. Apnoen und Hypopnoen wurden gemäß den oben genannten Kriterien eingeteilt.

Patienten mit SBAS oder typischen klinischen Symptomen wurden in ein Schlaflabor überwiesen. Dort wurde zur definitiven Diagnosestellung eine PSG durchgeführt.<sup>4,22</sup>

### 2.3.3 Diagnose obstruktiver oder zentraler Schlafapnoe mit oder ohne Cheyne-Stokes Atmung

Die PSG beinhaltet die Messung der Gehirnaktivität (Elektroenzephalographie, EEG), der Augenbewegung (Elektrookulographie, EOG), der Muskelaktivität oder der Skelettmuskelaktivierung (Elektromyographie, EMG), des Herzrhythmus (Elektrokardiographie, EKG), der Atmung und des Atemantriebes während des Schlafes, sowie die Registrierung der Körperposition. Die Flussmessung wird während des diagnostischen Prozedere über eine Nasenkanüle und einen Thermistor durchgeführt.

Um die Vergleichbarkeit zwischen den Zentren bezüglich der Auswertung respiratorischer Ereignisse zu gewährleisten, wurde ein standardisiertes Qualifikationsverfahren für jedes Zentrum genutzt. Vor der Teilnahme musste jedes Studienzentrum zwei diagnostische respiratorische Auswertungen in ein Zentrallabor einschicken. Dort wurde validiert, ob die Auswertungen entsprechend detaillierter Betriebsvorschriften für technische Anforderungen einer PSG und einer respiratorischen Auswertung durchgeführt worden sind. Sofern die Qualität nicht akzeptabel war, wurde ein spezielles Training zur Verfügung gestellt. Im Anschluss daran erfolgte eine weitere Qualitätsbewertung. Ein Kernpunkt des *AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen*, ist, die Unterscheidung zwischen Apnoen und Hypopnoen als zentral oder obstruktiv mittels Abflachung der inspiratorischen Atemflusskurve, paradoxer Atmung, Arousalposition, Schlafstadium und Atmungsmuster am Ende der Hypopnoe.<sup>4,22,99,100</sup>

## 2.4 Subanalyse

Zwischen 2010 und 2012 wurden insgesamt 30 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg in das SCHLA-HF Register eingeschlossen.

Diese 30 Patienten erhielten eine schlafmedizinisch überwachte PSG mit zertifiziertem Scoring im Schlaflabor des Universitätsklinikums Regensburg.

Während der PSG wurden Daten bezüglich Körperlage, Augen- und Beinbewegungen, Kardiotachographie, nasobukkale Luftstrom, thorakoabdominelle Bewegungen und arterieller Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie erfasst (Brainlab, Schwarzer, Germany). Die Schlafstadien wurden nach den

Standardkriterien festgelegt.<sup>101</sup> Die unter 2.3.2 beschriebenen Definitionen von Apnoe und Hypopnoe wurden auch im Rahmen der Subanalyse angewendet.

Die Daten der Regensburger Patienten wurden, über den Rahmen des SCHLA-HF Registers hinaus, genauer betrachtet, indem zusätzliche Messungen in den PSGs vorgenommen wurden.

Die Methode, nach der die Messungen erfolgten, ist angelehnt an die Studie von Ryan et al. aus dem Jahre 2005.<sup>86</sup> Es wurden jeweils zehn Apnoe-Hyperpnoe Zyklen pro Patient analysiert. Wie bei Ryan et al. wurde die Analyse bevorzugt im non-REM Schlafstadium 2 durchgeführt. Dies war bei der Mehrzahl der Patienten das führende Schlafstadium und gleichzeitig jenes Stadium, in dem die meisten Apnoe-Hyperpnoe-Zyklen zu finden waren. Zudem sind in dieser Schlafphase wie von Ryan et al. bereits beschrieben, die kardiovaskulären und respiratorischen Systeme vorwiegend metabolischen Regulationen unterworfen und unterliegen keinen Verhaltenseinflüssen.<sup>86</sup>

Da die analysierten Daten überwiegend aus derselben Schlafphase stammen, konnten potenzielle Effekte der Schlafphase auf die Apnoe-Hyperpnoe-Charakteristika besser kontrolliert werden. Für den Fall, dass innerhalb des Schlafstadiums 2 weniger als zehn Apnoe-Hyperpnoe Zyklen zu finden waren, wurde die Analyse auf andere Schlafphasen ausgeweitet.

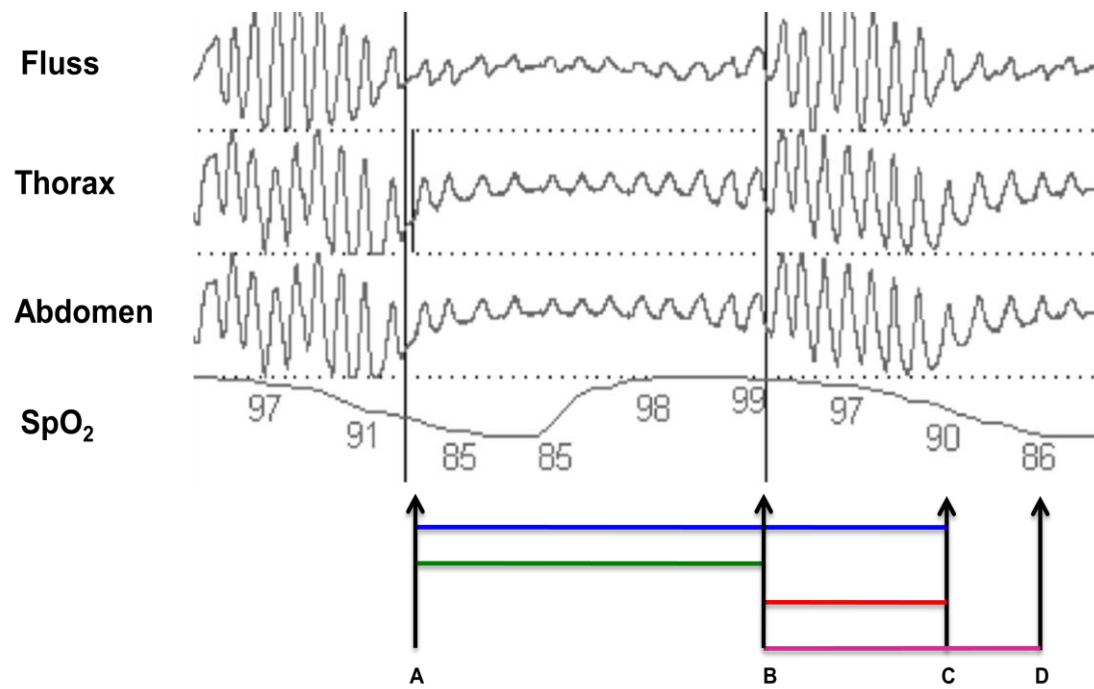
Analog zu Ryan et al.<sup>86</sup> wurde in den Phasen wiederkehrender Apnoen der Atemzyklus in zwei Phasen eingeteilt: die Apnoephase und die Hyperpnoephase. Die *Apnoelänge* wurde definiert als die Zeit zwischen dem Ende der letzten Inspiration und dem Einsetzen erneuter Inspiration, welche die Apnoe terminiert. Die *Hyperpnoelänge* beschreibt die Zeit zwischen dem Wiedereinsetzen von Inspiration am Ende einer Apnoe und dem letzten Atemzug vor der nächsten Apnoe. Die *Zykluslänge* errechnet sich aus der Summe von Apnoe- und Hyperpnoelänge. Auch die *Ratio* von Hyperpnoelänge zu Apnoelänge wurde rechnerisch ermittelt.

Die *Kreislaufzeit* wurde als Messwert eingeführt, um die Zirkulationszeit von der Lunge bis zu den Chemorezeptoren der Glomerula Carotica abzuschätzen. Sie beschreibt die Zeit zwischen dem Ende der Apnoe und dem darauf folgenden Tiefpunkt in der Messung der Sauerstoffsättigung, welche durch eine Sonde am Finger des Probanden gemessen wurde. Die Kreislaufzeit leitet sich ab von der von Ryan und Kollegen<sup>86</sup> genutzten „lung-to-ear circulation time“, welche anhand des



Herzzeitvolumens als Messinstrument für die Kreislaufzeit bei Patienten mit Schlafapnoe und HI validiert wurde.<sup>102</sup>

Es wurden bei allen 30 Patienten 10 Apnoe-Hyperpnoe-Zyklen aus dem Schlafstadium 2 oder anderen Schlafstadien analysiert, um Messwerte für Apnoelänge, Hyperpnoelänge, Zykluslänge, Kreislaufzeit und Ratio (Hyperpnoelänge/Apnoelänge) zu ermitteln. Die Abbildung 2 zeigt eine Beispielmessung.



**Abb. 2: Beispielmessung der Subanalyse**

A-C Zykluslänge, A-B Apnoelänge, B-C Hyperpnoelänge, B-D Kreislaufzeit

### 2.5 Statistische Auswertung

#### 2.5.1 Stichprobengröße

Die Stichprobengröße des SCHLA-HF Registers ist gekoppelt an die Rekrutierungsperiode der SERVE-HF Studie. Eine formale Stichprobenberechnung wurde für das Register nicht durchgeführt. Eine Gesamtheit von drei vorab festgelegten Analysedatensätzen wurde definiert (Abb. 3): der „Screening-Datensatz“ („Analysis Population I“), der „PSG Datensatz“ („Analysis Population II“) und der „PSG AHI  $\geq 15$  Datensatz“ („Analysis Population III“).<sup>4</sup>

#### 2.5.2 Statistische Analyse

Alle Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik (Häufigkeit, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [SD], Range oder Median  $\pm$  Interquartilsabstand) analysiert. Der Student-t-Test wurde genutzt, um Mittelwerte zu vergleichen. Der Chi-Quadrat Test wurde zum Vergleich von Häufigkeiten und Verhältnissen in zwei oder mehr Gruppen herangezogen.

Die logistische Regression wurde zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen mutmaßlichen Ursachen für periodische Atmungsmuster und CSA, sowie dem Risiko diese Störung zu entwickeln, genutzt. Analysiert wurden potenzielle klinische Prädiktoren sowohl für periodische Atmung als auch für CSA. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), LVEF, NYHA-Klasse, Ätiologie der HI, VHF und einige respiratorische Parameter. Die Ergebnisse wurden mittels Forest Plot visualisiert und zeigen ein adjustiertes Quotenverhältnis (Odds Ratio, OR) zusammen mit den 95% Konfidenzintervallen (KI).<sup>4,22</sup>

Im Rahmen der Subanalyse wurde eine lineare Regression durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI (cAHI/AHI) und der Länge der Kreislaufzeit zu ermitteln. Störvariablen, welche fettgedruckt in Tabelle 11 markiert sind, waren solche, die zu einer Abweichung von mindestens 10% vom Regressionskoeffizienten des cAHI/AHI geführt haben.<sup>103</sup> Demzufolge wurden die Hyperpnoelänge, die Zykluslänge, die Ratio (Hyperpnoelänge/Apnoelänge) und der pH in die multivariate Analyse mit einbezogen.

Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS Version 19.0 oder höher (SPSS Inc., Chicago, USA) sowie mit STATA 13.1 (STATA Corporation) durchgeführt.

### 2.6 Ethik und Monitoring

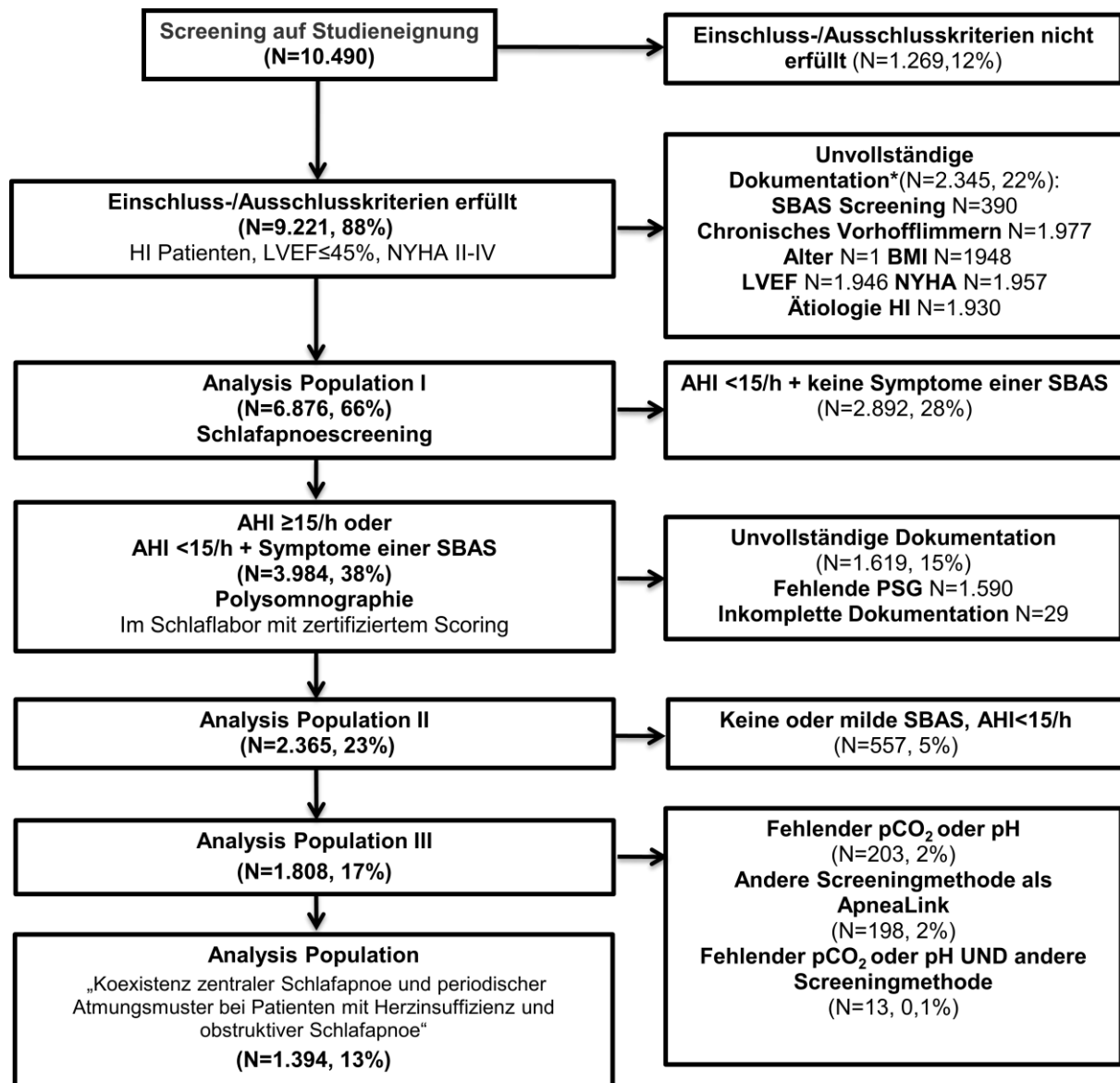
Das Register wurde von den lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Institute genehmigt und in Übereinstimmung mit *Good Clinical Practice* und der *Deklaration von Helsinki* durchgeführt. Alle Patienten mussten ihre schriftliche Einwilligung erteilen um in das Register aufgenommen zu werden. Die Patienten wurden in der Einwilligungserklärung darauf hingewiesen, dass sie zu jeder Zeit das Recht darauf haben, aus dem Register auszutreten, ohne dass dies Einfluss auf ihre Behandlung nimmt. Für den Fall, dass ein Patient aus dem Register ausgeschieden ist, musste ein Registerbeendigungsformular ausgefüllt werden, welches das Datum der Beendigung sowie den Grund dokumentierte. Der Patient wurde außerdem informiert, dass sie/er ausdrücklich danach verlangen muss, dass ihre/seine Daten nicht analysiert werden. Ansonsten verblieben die Daten in der Datenbank und wurden in die Analyse eingeschlossen. Angemessene Anstrengungen wurden unternommen, jeden Lost-to-Follow-up-Patienten (zwischen SBAS-Screening und PSG) zu kontaktieren, um eine umfassende Auswertung zu gewährleisten und jegliche noch ausstehende Daten zu erfassen.<sup>4</sup>

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 SCHLA-HF Register

##### 3.1.1 Patienten

Insgesamt wurden 10.490 Patienten auf ihre Studieneignung überprüft. Davon erfüllten 9.221 die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in das SCHLA-HF Register aufgenommen. Die übrigen 1.269 Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund unvollständiger Dokumentation wurden 2.345 Patienten ausgeschlossen. Diese hohe Anzahl fehlender Werte ist auf eine Änderung im Studienprotokoll zurückzuführen, welche dazu führte, dass Werte für BMI, LVEF und NYHA erst zu einem späteren Zeitpunkt erfasst wurden. Die übrigen 6.876 Patienten bildeten die *Analysis Population I* und erhielten ein Schlafapnoescreening mittels ApneaLink™ (2-Kanal Screeninggerät) oder Polygraphie. Von diesen 6.876 Patienten wurden solche Patienten eingeschlossen, die einen AHI  $\geq 15/h$  oder einen AHI  $< 15/h$  mit Symptomen einer SBAS zeigten (N=3.984). Hiervon wurden nochmals 1.619 Patienten aufgrund fehlender Dokumentation ausgeschlossen. Die restlichen 2.365 bildeten die *Analysis Population II* und erhielten eine PSG im Schlaflabor mit zertifiziertem Scoring. Alle Patienten mit einem AHI  $< 15/h$  in der PSG (N=557) wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Aus den übrigen 1.808 Patienten ergab sich die *Analysis Population III*. Innerhalb dieses Datensatzes fehlten bei 203 Patienten die Daten für den  $pCO_2$  oder den pH-Wert. Weitere 198 Patienten wurden ausgeschlossen, da als Screeningmethode für SBAS nicht das ApneaLink™ genutzt wurde. Bei 13 Patienten fehlten Daten für den  $pCO_2$  oder den pH-Wert und es wurde eine andere Screeningmethode als das ApneaLink™ genutzt. Schließlich konnten 1.394 Patienten des SCHLA-HF Registers als *Analysis Population* in die abschließende Analyse zur „Koexistenz zentraler Schlafapnoe und periodischer Atmungsmuster bei Patienten mit Herzinsuffizienz und obstruktiver Schlafapnoe“ einbezogen werden (Abb. 3).<sup>4</sup>



**Abb. 3: Patienten Flussdiagramm<sup>4</sup>**

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI = Body-Mass-Index; HI = Herzinsuffizienz; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen; PSG = Polysomnographie; pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck

\* die hohe Anzahl fehlender Werte bei BMI, LVEF und NYHA ist zurückzuführen auf den späteren Start der Erhebung dieser Daten infolge eines Protokollwechsels im Mai 2009

### 3.1.2 Einteilung der Schlafapnoetypen

Die klassische Einteilung der Schlafapnoetypen definiert eine OSA mit einem Anteil zentraler Atemereignisse von  $<50\%$  und eine CSA mit einem Anteil von  $\geq 50\%$ .

Das klinische Bild von Patienten mit HI und SBAS zeigt jedoch einen fließenden Übergang dieser zwei Typen.<sup>60,78,85,86</sup> Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Analyse eine neue differenziertere Einteilung der Schlafapnoetypen gewählt (Tabelle 1).

Der Typ der Schlafapnoe wurde über den Anteil des zentralen AHIs am Gesamt-AHI, gemessen in der PSG ( $\%cAHI/AHI_{PSG}$ ), definiert. Es wurden drei verschiedene Typen festgelegt. Die OSA mit einem  $AHI \geq 15/h$  und  $0-19\%$   $cAHI/AHI_{PSG}$ . Dieser Schlafapnoetyp wies also mindestens 80% obstruktive Apnoen und Hypopnoen auf. Die kombinierte Schlafapnoe wurde als eine Koexistenz von OSA und CSA, mit einem  $AHI \geq 15/h$  und  $20-80\%$   $cAHI/AHI_{PSG}$ , definiert. Für die CSA musste ein  $AHI \geq 15/h$  und  $81-100\%$   $cAHI/AHI_{PSG}$  vorliegen.

Das Atmungsmuster wurde, wie zuvor beschrieben, durch die Messung des ApneaLink™ festgelegt (Abb. 1). Jeder der drei Schlafapnoetypen konnte potenziell ein periodisches Atmungsmuster zeigen.

**Tabelle 1: Einteilung der Schlafapnoetypen für Patienten mit HI**

Gruppe	Schlafapnoetyp	ApneaLink™: Periodik (ja/nein)	%cAHI/AHI <sub>PSG</sub>
1	OSA	nein	0 - 19
		ja	0 - 19
2	OSA+CSA	nein	20 - 80
		ja	20 - 80
3	CSA	nein	81 - 100
		ja	81 - 100

cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe;  
 HI= Herzinsuffizienz; OSA= obstruktive Schlafapnoe, OSA+CSA= kombinierte Schlafapnoe



### 3.1.3 Baselinecharakteristika

Die Tabelle 2 zeigt den Vergleich zwischen OSA, kombinierter Schlafapnoe (OSA+CSA) und CSA.

Patienten mit höherem Anteil zentraler Atemereignisse waren im Durchschnitt älter, öfter männlich, hatten einen niedrigeren BMI, eine niedrigere LVEF, und litten häufiger an VHF, als solche mit niedrigerem Anteil zentraler Atemereignisse.

Bezüglich der Höhe des AHI und der mittleren SaO<sub>2</sub> gab es innerhalb der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Je höher der Anteil zentraler Atemereignisse war, desto häufiger war die vorliegende Schlafapnoe mit einer periodischen Atmung vergesellschaftet.

Die respiratorischen Daten zeigen, dass Patienten mit einem hohen Anteil zentraler Atemereignisse einen niedrigeren pCO<sub>2</sub> hatten.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass ein hoher Anteil zentraler Atemereignisse mit einem höheren Alter, dem männlichen Geschlecht, einem niedrigeren BMI, einer niedrigeren LVEF, dem häufigeren Vorkommen von VHF und einem niedrigeren pCO<sub>2</sub> assoziiert war.

**Tabelle 2: Baselinecharakteristika**

	<b>OSA</b> <b>%cAHI/AHI<sub>PSG</sub></b> <b>0-19%</b>	<b>OSA+CSA</b> <b>%cAHI/AHI<sub>PSG</sub></b> <b>20-80%</b>	<b>CSA</b> <b>%cAHI/AHI<sub>PSG</sub></b> <b>80-100%</b>
N (%)	395 (28)	555 (40)	444 (32)
Alter (Jahre)	66 ± 11 *	70 ± 10 †	69 ± 10 ‡
Weiblich, n (%)	82 (21) *	60 (11) †	39 (9) ‡
Männlich, n (%)	313 (79) *	495 (89) †	405 (91) ‡
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,4 ± 5,8 *	29,0 ± 4,7 †	28,0 ± 4,5 ‡
LVEF (%)	36 ± 8 *	34 ± 8 †	32 ± 8 ‡
NYHA III+IV, n (%)	292 (74) *	373 (67)	329 (74) ‡
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	190 (48) *	307 (55) †	258 (58) ‡
Vorhofflimmern, n (%)	95 (24) *	183 (33) †	161 (36) ‡
<b><i>Polysomnographie</i></b>			
AHI (n/h)	38 ± 20	36 ± 15	37 ± 15
cAHI (n/h)	2 ± 3 *	19 ± 10 †	35 ± 15 ‡
Periodische Atmung, n (%)	178 (45) *	409 (74) †	378 (85) ‡
<b><i>Respiratorische Daten</i></b>			
SaO <sub>2</sub> mean (%)	92 ± 3	92 ± 3	93 ± 3
SaO <sub>2</sub> min (%)	79 ± 6 *	80 ± 6 †	80 ± 6 ‡
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	39,0 ± 4,5 *	37,4 ± 4,3 †	36,6 ± 4,8 ‡

\* p≤0.05 <20 vs. ≥20-<80 † p≤0.05 <20 vs. ≥80 ‡ p≤0.05 ≥20-<80 vs. ≥80

N= 1.394; AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI= Body-Mass-Index; cAHI= zentraler AHI; cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA= New York Heart Association; OSA= obstruktive Schlafapnoe; OSA+CSA= kombinierte Schlafapnoe; pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck; SaO<sub>2</sub>= Sauerstoffsättigung

### **3.1.4 Prävalenz der Schlafapnoetypen**

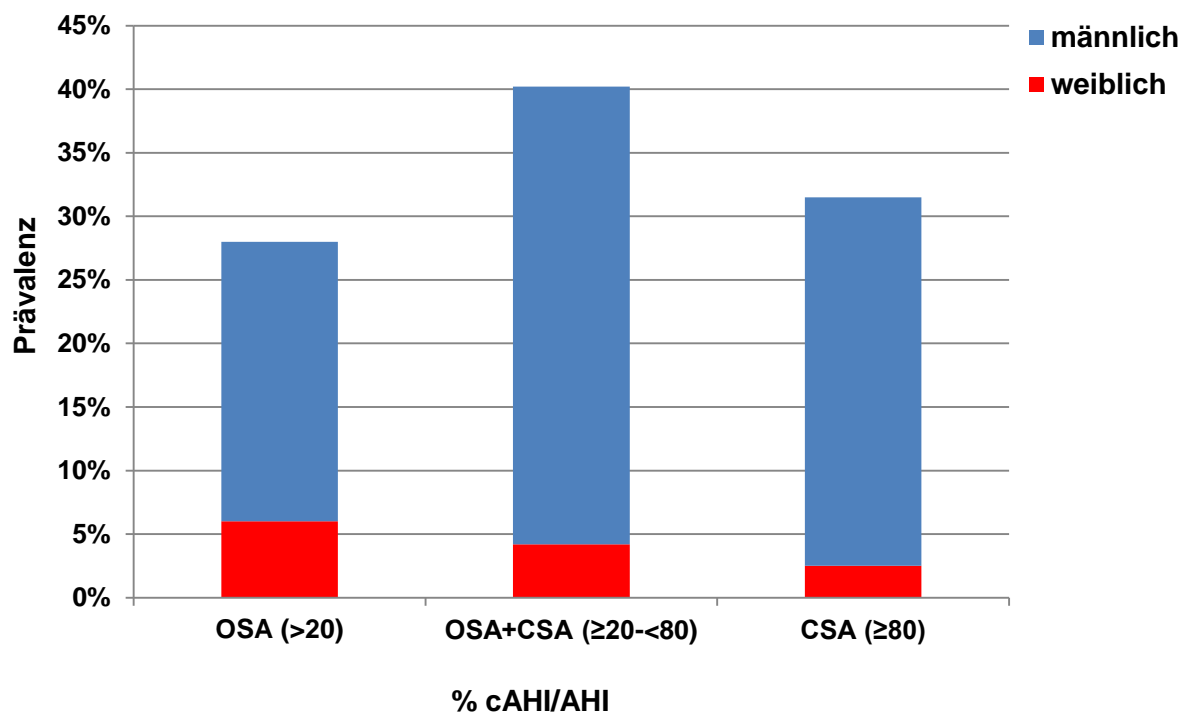
Neben den beiden Extremgruppen, der OSA mit 28% und der CSA mit 32%, war die kombinierte Schlafapnoe mit 40% die größte Gruppe (Tabelle 3, Abb. 4). Es lässt sich festhalten, dass der Großteil von Patienten mit HI und Schlafapnoe eine Koexistenz von OSA und CSA aufwiesen.

Frauen mit HI haben seltener eine Schlafapnoe als Männer. Falls diese doch vorhanden sein sollte, dann leiden Frauen deutlich häufiger unter einer OSA (Tabelle 3, Abb. 4).

**Tabelle 3: Prävalenz der Schlafapnoetypen**

	<b>OSA</b> %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> 0-19%	<b>OSA+CSA</b> %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> 20-80%	<b>CSA</b> %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> 80-100%	<b>Gesamt</b>
N (%)	395 (28)	555 (40)	444 (32)	1.394 (100)
männlich, n (%)	313 (22)	495 (36)	405 (29)	1.213 (87)
weiblich, n (%)	82 (6)	60 (4)	39 (3)	181 (13)

cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; OSA= obstruktive Schlafapnoe; OSA+CSA= kombinierte Schlafapnoe



**Abb. 4: Prävalenz von Schlafapnoetypen bei Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen<sup>104</sup>**

cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; OSA= obstruktive Schlafapnoe; auf der x-Achse ist die Einteilung der Schlafapnoetypen anhand des %cAHI/AHI aufgetragen

#### **3.1.5 Anteil periodischer Atmung bei Herzinsuffizienz**

45% der Patienten mit HI und OSA weisen ein periodisches Atmungsmuster auf (Tabelle 4, Abb. 5).

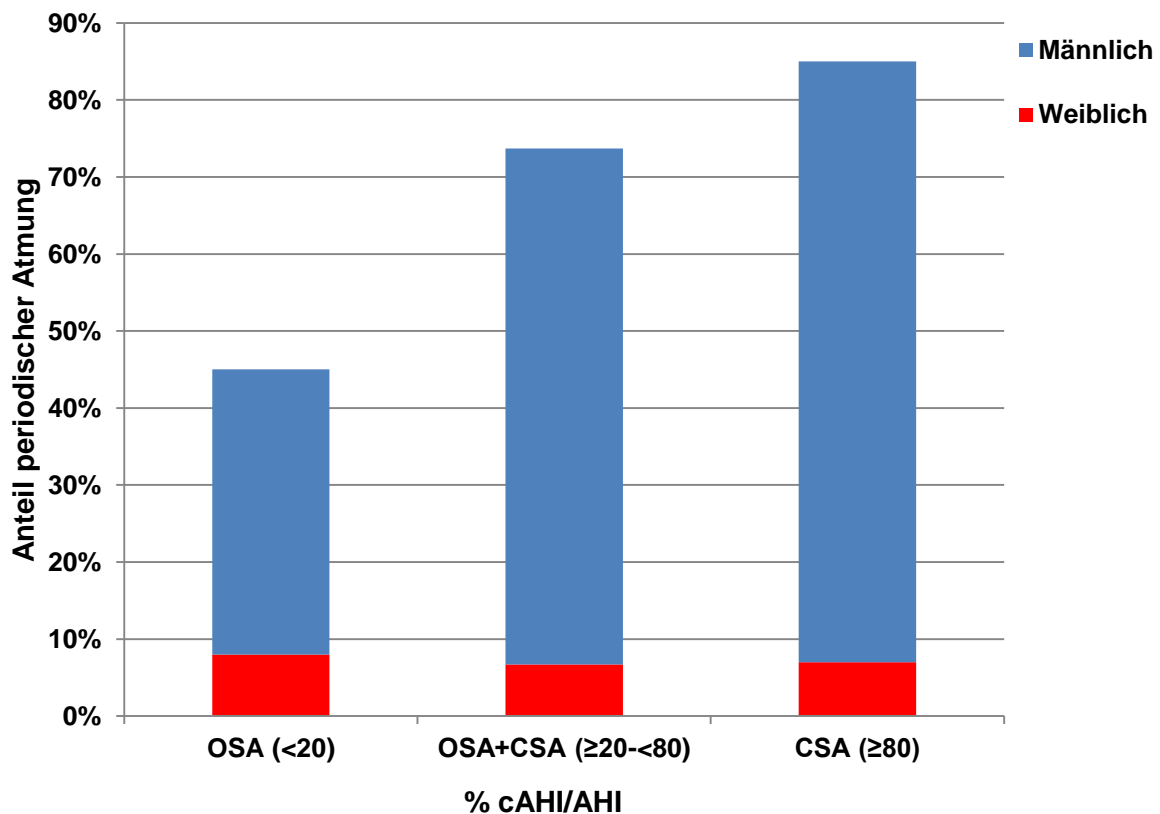
Mit zunehmendem Anteil zentraler Apnoen und Hypopnoen, tritt auch ein periodisches Atmungsmuster häufiger auf. 15% der Patienten mit HI und CSA zeigten kein periodisches Atmungsmuster (Tabelle 4, Abb. 5).

Frauen zeigten bei allen Formen der Schlafapnoe nur zu einem geringen Prozentsatz eine periodische Atmung. Ein periodisches Atmungsmuster zeigte sich bei Frauen ca. zehnmal seltener als bei Männern. Der Zusammenhang zwischen steigendem Anteil zentraler Atemereignisse und häufiger vorkommender periodischer Atmung, konnte bei Frauen nicht beobachtet werden (Tabelle 4, Abb. 5).

**Tabelle 4: Anteil periodischer Atmung**

	OSA %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> 0-19%	OSA+CSA %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> 20-80%	CSA %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> 80-100%
Periodische Atmung, N (%)	178 (45)	409 (74)	378 (85)
Periodische Atmung, männlich, n (%)	147 (37)	372 (67)	346 (78)
Periodische Atmung, weiblich, n (%)	31 (8)	37 (7)	32 (7)

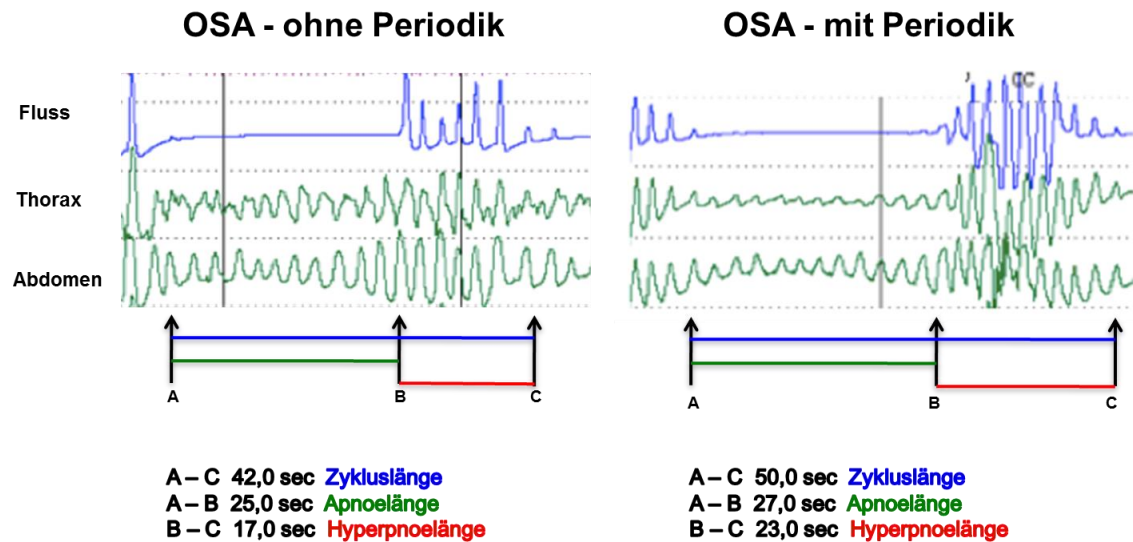
cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; OSA= obstruktive Schlafapnoe; OSA+CSA= kombinierte Schlafapnoe


**Abb. 5: Anteil periodischer Atmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz (ApneaLink™) <sup>104</sup>**

cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; OSA= obstruktive Schlafapnoe; auf der x-Achse ist die Einteilung der Schlafapnoetypen anhand des %cAHI/AHI aufgetragen

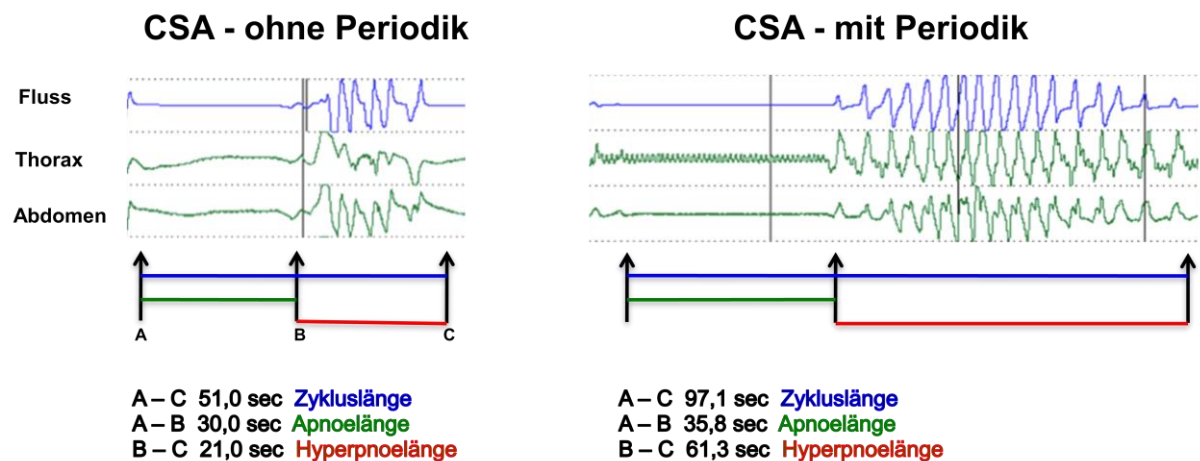
#### **3.1.6 Polysomnographie Beispiele**

Ein großer Anteil der HI-Patienten mit OSA (0-19% cAHI/AHI<sub>PSG</sub>) weist ein periodisches Atmungsmuster auf (Abb. 5). Zur Veranschaulichung dieser Tatsache zeigt die Abbildung 6 zwei PSG Beispiele von HI-Patienten aus dem SCHLA-HF Register mit OSA. Die Einteilung, ob eine Periodik vorliegt oder nicht, wurde auch in diesem Fall durch das ApneaLink™ festgelegt (Abb. 1). Im Vergleich dazu zeigt die Abbildung 7 zwei PSG Beispiele von HI-Patienten aus dem SCHLA-HF Register mit CSA.



**Abb. 6: Polysomnographie - Beispiele: OSA mit/ohne Periodik (ApneaLink™)**

Auf der linken Seite sehen wir das klassische Bild einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) mit dem abrupten Beginn der Hyperpnoe und einer eher kürzeren Zykluslänge. Dieses Atmungsmuster wurde vom ApneaLink™ als nicht periodisch eingestuft. Auf der rechten Seite sehen wir deutlich, dass für periodische Atmung typische Crescendo-Decrescendo Muster in der Hyperpnoe. Auch die Zykluslänge ist in diesem Fall länger. Das ApneaLink™ zeigte hier zu Recht das Vorliegen einer Periodik an.



**Abb. 7: Polysomnographie - Beispiele: CSA mit/ohne Periodik (ApneaLink™)**

Auf der linken Seite sehen wir das Bild einer zentralen Schlafapnoe (CSA) ohne Periodik. Die Hyperpnoe hat einen abrupten Beginn, die Zykluslänge ist eher kurz. Dieses Atmungsmuster wurde vom ApneaLink™ als nicht periodisch eingestuft. Auf der rechten Seite sehen wir das Bild einer CSA mit Periodik. Die Hyperpnoe zeigt deutlich, dass für periodische Atmung typische Crescendo-Decrescendo Muster. Auch die Zykluslänge ist in diesem Fall länger. Dieses Atmungsmuster wurde vom ApneaLink™ als Periodik gewertet.



### 3.1.7 Vergleich periodisch und nicht-periodisch

Eine weitere Vergleichsmöglichkeit zeigt uns die Tabelle 5, welche die zwei Gruppen *periodisch* und *nicht-periodisch* miteinander vergleicht.

Von den insgesamt 1.394 Patienten zeigten 69% ein periodisches Atmungsmuster. Die Tabelle lässt erkennen, dass das Auftreten von Periodik vergesellschaftet war mit höherem Alter, einem größeren Anteil an Männern, einem etwas niedrigeren BMI, einer geringeren LVEF, einer höheren NYHA-Klasse und dem häufigeren Vorkommen von VHF.

In Bezug auf den AHI unterschieden sich die Patienten mit Periodik und solche ohne Periodik nicht.

Signifikante Unterschiede waren auch innerhalb der respiratorischen Daten zu finden. Patienten mit periodischem Atmungsmuster wiesen einen niedrigeren  $p\text{CO}_2$  und einen höheren pH-Wert auf.

**Tabelle 5: Patienten mit Periodik (ApneaLink™) vs. Patienten ohne Periodik (ApneaLink™)**

	periodisch	nicht - periodisch	p-Wert
N	965 (69)	429 (31)	
Alter (Jahre)	70 ± 10	66 ± 11	<b>&lt;0,001</b>
Weiblich, n (%)	100 (10)	81 (9)	<b>&lt;0,001</b>
Männlich, n (%)	865 (90)	348 (81)	<b>&lt;0,001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,9 ± 4,9	30,4 ± 5,5	<b>&lt;0,001</b>
LVEF (%)	33 ± 8	36 ± 8	<b>&lt;0,001</b>
NYHA III+IV, n (%)	695 (72)	299 (70)	0,376
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	544 (56)	211 (49)	<b>0,013</b>
Vorhofflimmern, n (%)	348 (36)	91 (21)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Polysomnographie</i></b>			
AHI (n/h)	37 ± 16	37 ± 18	0,297
cAHl (n/h)	23 ± 16	12 ± 13	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Respiratorische Daten</i></b>			
SaO <sub>2</sub> mean (%)	92 ± 3	92 ± 3	0,607
SaO <sub>2</sub> min (%)	80 ± 7	79 ± 6	0,233
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	37 ± 5	39 ± 5	<b>&lt;0,001</b>
pH	7,43 ± 0,05	7,42 ± 0,04	<b>&lt;0,001</b>

N= 1.394; AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI= Body-Mass-Index; cAHl= zentraler AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA= New York Heart Association; OSA= obstruktive Schlafapnoe; pCO<sub>2</sub>= Kohlendioxidpartialdruck; SaO<sub>2</sub>= Sauerstoffsättigung

### 3.1.8 Logistische Regression

Die Durchführung einer multivariaten logistischen Regression wurde ergänzend herangezogen, um abzuschätzen, welche Risikofaktoren es für die Ausbildung eines periodischen Atmungsmusters (Tabelle 6, Abb. 8) oder einer CSA gibt (Tabelle 7, Abb. 9).

Die Modelle beinhalten die potenziellen klinischen Prädiktoren einer SBAS wie Geschlecht, Alter, BMI, LVEF, NYHA-Klasse, Ätiologie der HI und VHF. Des Weiteren wurden auch respiratorische Parameter wie die minimale Sauerstoffsättigung (Min. SaO<sub>2</sub>) und der pCO<sub>2</sub> in die Analysen miteinbezogen.

In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression der Risikofaktoren für Periodik aufgeführt. Je älter die Patienten waren, desto häufiger zeigten sie ein periodisches Atmungsmuster (OR=1,54; p<0,001). Periodik war außerdem häufiger beim männlichen Geschlecht (OR=2,52; p=0,033) und assoziiert mit einer niedrigeren LVEF (OR=1,28; p<0,001) sowie mit einem niedrigerem BMI beim weiblichen Geschlecht (OR=0,69, p=0,025). Weiterhin war ein periodisches Atmungsmuster häufiger mit VHF (OR=2,14; p<0,001) in Verbindung zu bringen. Auch ein niedrigerer pCO<sub>2</sub> schien die Ausbildung von Periodik zu begünstigen (OR=1,27; p=0,004).

Für den BMI ließ sich für das männliche Geschlecht kein Zusammenhang nachweisen. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen höherer NYHA-Klasse, ischämischer Ätiologie sowie der Min SaO<sub>2</sub> und einem häufigeren Vorkommen von Periodik.

Die Abbildung 8 veranschaulicht die Ergebnisse der Tabelle 6.

Tabelle 6: Risikofaktoren für Periodik

Variable	OR	95%-K.I.	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b>	2,52	[1,08 ; 5,90]	<b>0,033</b>
<b>Alter [pro 10 Jahre]</b>	1,54	[1,32 ; 1,79]	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI, männlich [pro 5 Einheiten]</b>	1,06	[0,90 ; 1,24]	0,504
<b>BMI, weiblich [pro 5 Einheiten]</b>	0,69	[0,50 ; 0,95]	<b>0,025</b>
<b>LVEF [per 5% Abfall]</b>	1,28	[1,16 ; 1,41]	<b>&lt;0,001</b>
<b>NYHA <math>\geq</math> III</b>	0,82	[0,59 ; 1,14]	0,244
<b>Ischäm. Ätiologie</b>	1,15	[0,86 ; 1,54]	0,350
<b>Vorhofflimmern</b>	2,14	[1,55 ; 2,95]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Min. SaO<sub>2</sub>, männlich [%]</b>	0,92	[0,81 ; 1,03]	0,158
<b>Min. SaO<sub>2</sub>, weiblich [%]</b>	1,33	[0,97 ; 1,82]	0,074
<b>pCO<sub>2</sub> [pro 5 mmHg Abfall]</b>	1,27	[1,08 ; 1,50]	<b>0,004</b>

N=1.359; AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI= Body-Mass-Index; KI= Konfidenzintervall; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Min.SaO<sub>2</sub>: minimale Sauerstoffsättigung; NYHA= New York Heart Association; OR= Odds-Ratio; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck

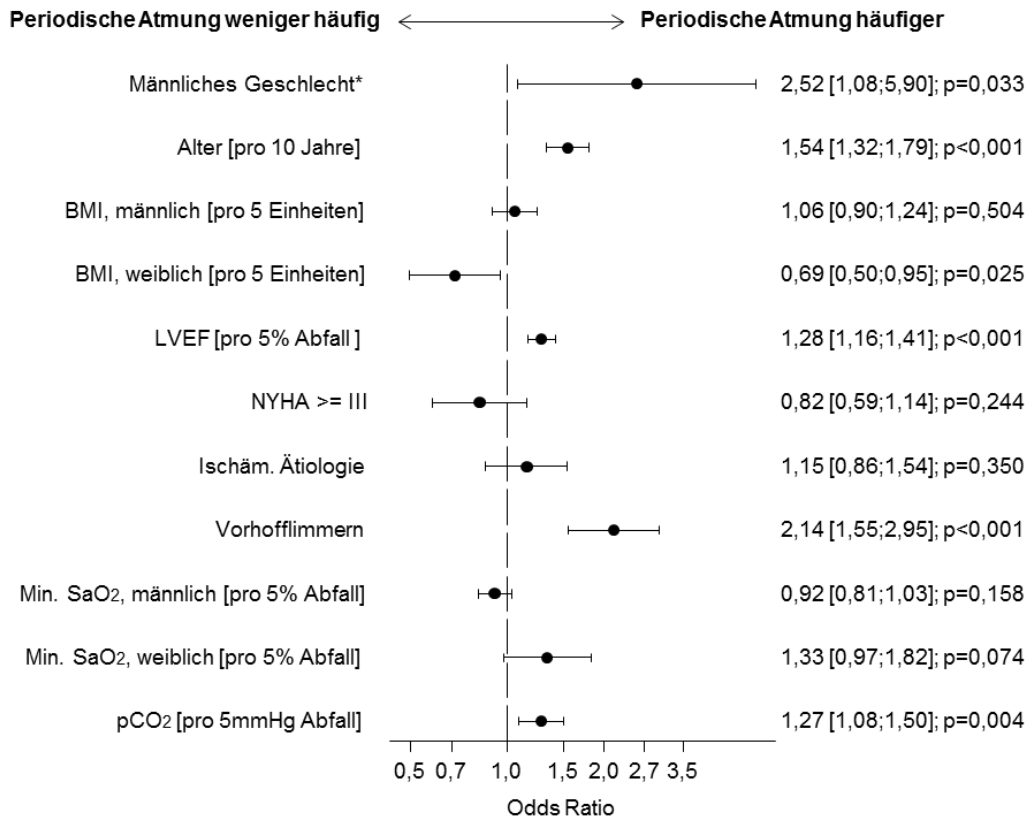


Abb. 8: Forest Plot, Risikofaktoren für Periodik

Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression der Risikofaktoren für CSA.

Eine CSA zeigte sich häufiger beim männlichen Geschlecht (OR=1,94;  $p=0,039$ ). Je älter die männlichen Patienten waren, desto häufiger zeigten sie eine CSA (OR=1,30;  $p=0,001$ ). CSA war außerdem assoziiert mit einem niedrigerem BMI (OR=0,74,  $p<0,001$ ) sowie einer niedrigeren LVEF (OR=1,21;  $p<0,001$ ). Weiterhin war CSA häufiger mit VHF (OR=1,42;  $p=0,019$ ) in Verbindung zu bringen. Auch ein niedrigerer  $p\text{CO}_2$  schien die Ausbildung von CSA zu begünstigen (OR=1,29;  $p=0,002$ ).

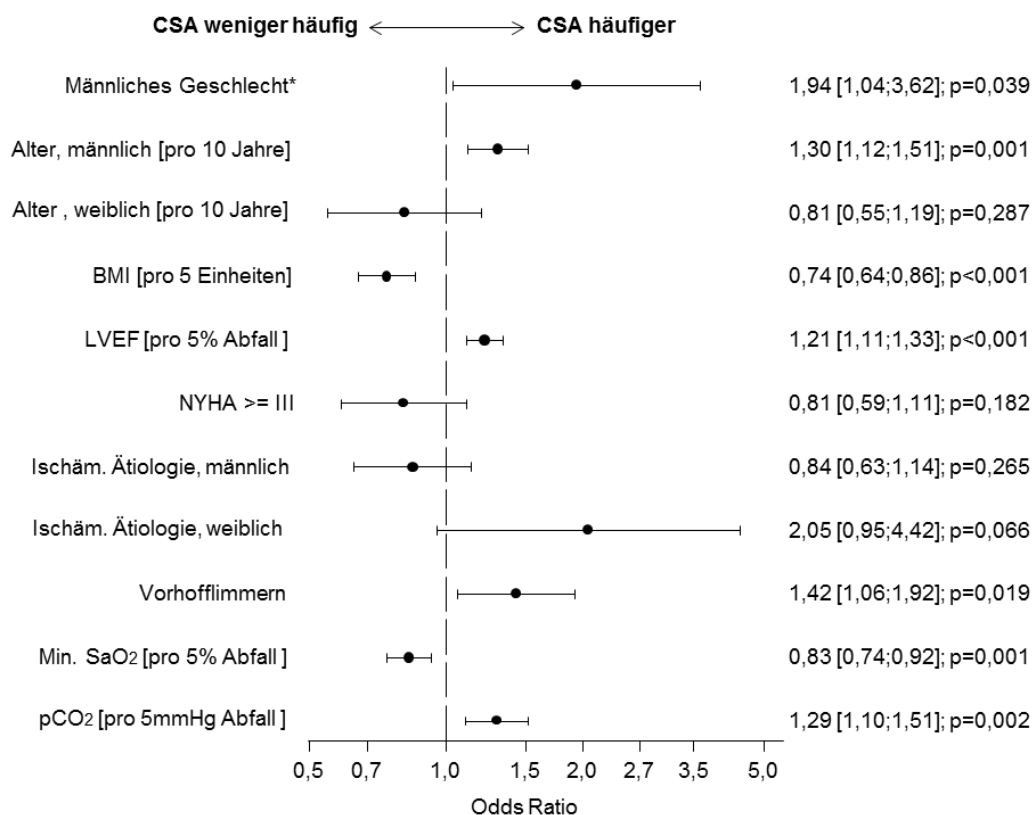
Für das Alter ließ sich beim weiblichen Geschlecht kein Zusammenhang nachweisen. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen höherer NYHA-Klasse, ischämischer Ätiologie und einem häufigeren Vorkommen von CSA.

Die Abbildung 9 veranschaulicht die Ergebnisse der Tabelle 7.

Tabelle 7: Risikofaktoren für CSA (dichotom CSA ( $\geq 50\%$ ) vs. OSA ( $< 50\%$ ))

Variable	OR	95%-K.I.	p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b>	1,94	[1,04 ; 3,62]	<b>0,039</b>
<b>Alter, männlich [pro 10 Jahre]</b>	1,30	[1,12 ; 1,51]	<b>0,001</b>
<b>Alter, weiblich [pro 10 Jahre]</b>	0,81	[0,55 ; 1,19]	0,287
<b>BMI [pro 5 Einheiten]</b>	0,74	[0,64 ; 0,86]	<b>&lt;0,001</b>
<b>LVEF [per 5% Abfall]</b>	1,21	[1,11 ; 1,33]	<b>&lt;0,001</b>
<b>NYHA <math>\geq</math> III</b>	0,81	[0,59 ; 1,11]	0,182
<b>Ischäm. Ätiologie, männlich</b>	0,84	[0,63 ; 1,14]	0,265
<b>Ischäm. Ätiologie, weiblich</b>	2,05	[0,95 ; 4,42]	0,066
<b>Vorhofflimmern</b>	1,42	[1,06 ; 1,92]	<b>0,019</b>
<b>Min. SaO<sub>2</sub> [%]</b>	0,83	[0,74 ; 0,92]	<b>0,001</b>
<b>pCO<sub>2</sub> [pro 5mmHg Abfall]</b>	1,29	[1,10 ; 1,51]	<b>0,002</b>

N= 1.359; BMI= Body-Mass-Index; KI= Konfidenzintervall; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Min.SaO<sub>2</sub>: minimale Sauerstoffsättigung; NYHA= New York Heart Association; OR= Odds-Ratio; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck

Abb. 9: Forest Plot, Risikofaktoren für CSA (dichotom CSA ( $\geq 50\%$ ) vs. OSA ( $< 50\%$ ))

### 3.2 Subanalyse

#### 3.2.1 Baselinecharakteristika und Vergleich OSA vs. CSA

Zum einen sind die Baselinecharakteristika des Gesamtkollektivs aufgeführt, gleichzeitig zeigt die Tabelle 8 auch einen Vergleich zwischen OSA und CSA.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wurde der Typ der Schlafapnoe nicht anhand der zuvor erläuterten Einteilung (Tabelle 1), sondern anhand der herkömmlichen Einteilung definiert. OSA entsprach einem %cAHI/AHI<sub>PSG</sub> <50%, CSA entsprach %cAHI/AHI<sub>PSG</sub> ≥50%.

Die Gruppe der OSA bestand aus 20 Patienten, die der CSA aus 10 Patienten. Innerhalb der beiden Gruppen gab es keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Alter ( $64 \pm 9$  Jahre vs.  $64 \pm 7$  Jahre), BMI ( $28,8 \pm 5,1$  vs.  $27,7 \pm 5,2$ ) und LVEF ( $31 \pm 9$  vs.  $32 \pm 7$ ). Bei den OSA Patienten waren 55% in der NYHA-Klasse II und 45% in der NYHA-Klasse III (Tabelle 8). Bei den CSA Patienten waren 70% in der NYHA-Klasse II und 30% in der NYHA-Klasse III. Die ischämische Kardiomyopathie war bei 10 Patienten der OSA Gruppe und bei 4 Patienten der CSA Gruppe die Ursache der HI (Tabelle 8).

Die medikamentöse Therapie der HI bestand bei allen Patienten leitliniengerecht aus einem ACE-Inhibitor oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten und einem  $\beta$ -Blocker. In der OSA Gruppe wurden 17 Patienten zusätzlich mit einem Schleifendiuretikum oder einem Thiazid, 11 mit Spironolacton, 4 mit Digitalis und 12 mit einem Lipidsenker behandelt. In der CSA Gruppe erhielten alle Patienten entweder ein Schleifendiuretikum oder ein Thiazid, 7 Patienten Spironolacton, 3 Digitalis und 5 einen Lipidsenker (Tabelle 8).

Tabelle 8: Patienten mit OSA vs. Patienten mit CSA

	Baseline	OSA %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> <50%	CSA %cAHI/AHI <sub>PSG</sub> ≥50%	p-Wert
N	30	20	10	
Alter (Jahre)	64 ± 8	64 ± 9	64 ± 7	1,000
Weiblich, n (%)	2 (7)	2 (10)	0 (0)	0,301
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 5,0	28,8 ± 5,1	27,7 ± 5,2	0,577
LVEF (%)	31 ± 8	31 ± 9	32 ± 7	0,706
NYHA II, n (%)	18 (60)	11 (55)	7 (70)	0,429
NYHA III, n (%)	12 (40)	9 (45)	3 (30)	0,429
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	14 (47)	10 (50)	4 (40)	0,605
Vorhofflimmern, n (%)	7 (23)	6 (30)	1 (10)	0,222
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Hypertension, n (%)	16 (53)	9 (45)	7 (70)	0,196
Diabetes, n (%)	9 (30)	5 (25)	4 (40)	0,398
Hyperlipidämie, n (%)	15 (50)	10 (50)	5 (50)	1,000
<b>Schrittmacher</b>				
Kardiale Resynchronisationstherapie, n (%)	5 (17)	3 (15)	2 (20)	0,729
Defibrillator, n (%)	15 (50)	11 (55)	4 (40)	0,439
<b>Medikation</b>				
ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten, n (%)	30 (100)	20 (100)	10 (100)	1,000
Schleifendiuretika / Thiazide, n (%)	27 (90)	17 (85)	10 (100)	0,197
β-Blocker, n (%)	30 (100)	20 (100)	10 (100)	1,000
Spironolacton, n (%)	18 (60)	11 (55)	7 (70)	0,429
Digitalis (%)	7 (23)	4 (20)	3 (30)	0,542
Lipidsenker, n (%)	17 (57)	12 (60)	5 (50)	0,602

BMI= Body-Mass-Index; cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA= New York Heart Association; OSA= obstruktive Schlafapnoe



Betrachtet man die polysomnographischen Charakteristika aus der PSG (Tabelle 9), so zeigten die CSA Patienten einen im Mittel signifikant höheren AHI-Wert als die OSA Patienten ( $47 \pm 19$  n/h vs.  $27 \pm 20$  n/h). Definitionsgemäß unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des cAHI und der zentralen Atemereignisse (%cAHI/AHI). Die übrigen Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 9).

Innerhalb der respiratorischen Daten zeigten die CSA Patienten eine signifikant längere Kreislaufzeit als die OSA Patienten ( $39 \pm 10$  sec vs.  $27 \pm 5$  sec). Zudem war die Ratio aus Hyperpnoelänge und Apnoelänge bei den Patienten mit CSA signifikant höher als bei den OSA Patienten ( $1,51 \pm 0,57$  vs.  $1,05 \pm 0,42$ ).

**Tabelle 9: Polysomnographische Charakteristika**

	<b>OSA</b>	<b>CSA</b>	<b>p-Wert</b>
	%cAHI/AHI <sub>PSG</sub>	%cAHI/AHI <sub>PSG</sub>	
	<50 %	≥50%	
N	20	10	
<b><i>Respiratorische Daten</i></b>			
AHI (n/h)	27 ± 20	47 ± 19	<b>0,018</b>
cAHI	4,69 ± 8,01	33,24 ± 20,76	<b>0,000</b>
%cAHI / AHI	0,16 ± 0,16	0,75 ± 0,14	<b>0,000</b>
SaO <sub>2</sub> mean (%)	93,7 ± 1,2	93, 6 ± 1,9	0,870
SaO <sub>2</sub> min (%)	80,6 ± 10, 6	83,1 ± 3,7	0,497
T<90% SaO <sub>2</sub> (%TIB)	5,8 ± 8,4	10,8 ± 9,9	0,164
Apnoelänge (sec)	26 ± 7	23 ± 6	0,437
Hyperpnoelänge (sec)	25 ± 7	35 ± 17	0,106
Zykluslänge (sec)	51 ± 9	59 ± 21	0,291
Kreislaufzeit (sec)	27 ± 5	39 ± 10	<b>0,000</b>
Ratio (Hyperpnoelänge/Apnoelänge)	1,05 ± 0,42	1,51 ± 0,57	<b>0,030</b>
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	37,7 ± 5,5	36,7 ± 3,8	0,618
pH	7,42 ± 0,05	7,44 ± 0,03	0,250
Base Excess	-0,18 ± 2,46	0,53 ± 1,84	0,427
<b><i>Schlafcharakteristika</i></b>			
Time in bed, TIB (min)	443 ± 31	457 ± 35	0,238
Total sleep time, TST (min)	311 ± 75	341 ± 94	0,347
Schlafstadium N1 (min of TST)	95 ± 30	133 ± 70	0,130
Schlafstadium N2 (min of TST)	143 ± 60	113 ± 49	0,179
Schlafstadium N3 (min of TST)	36 ± 24	54 ± 39	0,206
REM Schlaf (min of TST)	37 ± 18	41 ± 34	0,649
Schlafeffizienz (%TIB)	70 ± 17	74 ± 19	0,614
sleep onset latency, SOL (min)	22 ± 19	14 ± 15	0,278
Arousalindex (n/h)	29 ± 11	31 ± 12	0,671
PLM-Index (n/h)	72 ± 65	67 ± 81	0,864
Mittlere Herzfrequenz (sleep)	63 ± 6	67 ± 8	0,139

AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index; cAHI= zentraler AHI; cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CSA= zentrale Schlafapnoe; HI= Herzinsuffizienz; OSA= obstruktive Schlafapnoe; pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck; PLM= periodic leg movements; REM= rapid eye movement; SaO<sub>2</sub>= Sauerstoffsättigung

### 3.2.2 Lineare Regression

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte der cAHI/AHI einen signifikanten Zusammenhang mit der Kreislaufzeit ( $p = 0,001$ , Tabelle 10).

Hyperpnoelänge, Zykluslänge, Ratio (Hyperpnoelänge/Apnoelänge) und pH waren signifikante Störvariablen für diesen Zusammenhang (Tabelle 11).

Unter Verwendung einer multivariaten Regressionsanalyse mit Berücksichtigung der signifikanten Störvariablen, blieb ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem cAHI/AHI und der Kreislaufzeit ( $p = 0,007$ , Tabelle 10). Folglich korreliert der cAHI/AHI unabhängig mit der Kreislaufzeit.

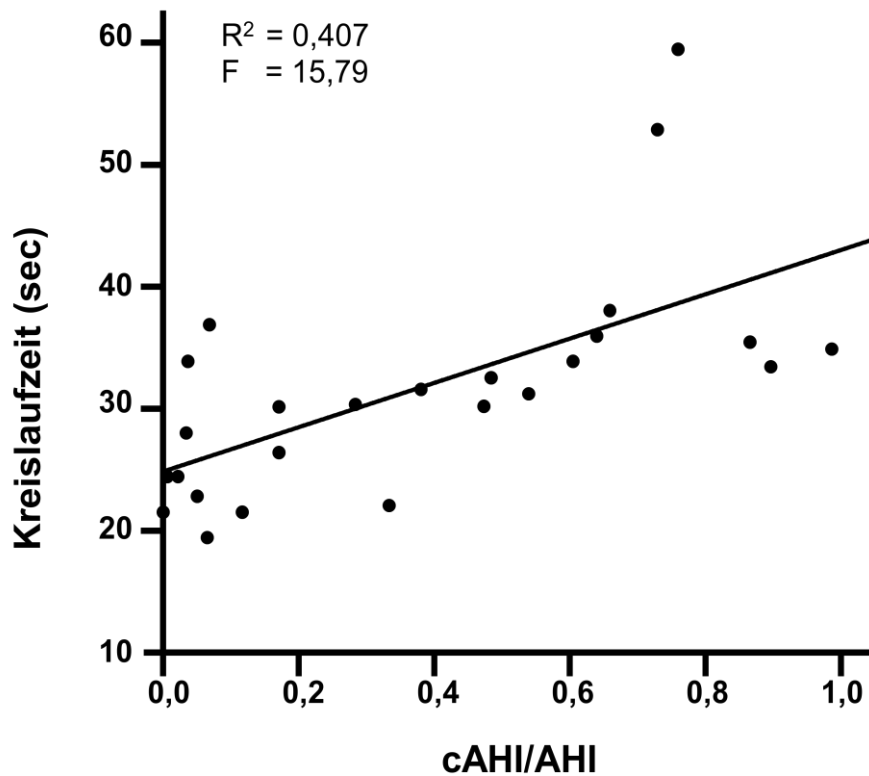
Das  $R^2$  der univariaten Regressionsanalyse gibt uns einen Hinweis darauf, dass zu 40% der Anteil der zentralen Atemereignisse (cAHI/AHI) die Länge der Kreislaufzeit erklärt. Unter Berücksichtigung der Störvariablen ergab sich sogar ein  $R^2$  von 0,624 (Tabelle 10, Abb. 10).

Je mehr zentrale Atemereignisse vorhanden sind, desto länger wird die Kreislaufzeit.

**Tabelle 10: Lineares Regressionsmodell, Kreislaufzeit als abhängige Variable**

Unabhängige Variable	Univariat		Multivariat	
	B (95% CI)	p-Wert	B (95% CI)	p-Wert
<b>cAHI/AHI</b>	18,16 (8,71-27,61)	<b>0,001</b>	11,16 (3,39 – 18,94)	<b>0,007</b>
<b>Hyperpnoelänge</b>			-13,69 (-82,21 – 54,82)	0,680
<b>Zykluslänge</b>			-0,12 (-18,82 – 18,59)	0,990
<b>Ratio</b>			-0,27 (-0,91 – 0,86)	0,950
<b>pH</b>			0,34 (-0,95 – 1,64)	0,585
<b>Modell -</b>	$R^2 = 0,407$		$R^2 = 0,624$	
<b>Zusammenfassung</b>	F = 15,79		F = 5,99	

AHI=Apnoe-Hypopnoe-Index; B=Regressionskoeffizient; cAHI= zentraler AHI; cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; CI=Konfidenzintervall; F= Varianzquotientest;  $R^2$ = Bestimmtheitsmaß



**Abb. 10: Lineare Regressionsgerade**

Die lineare Regressionsgerade demonstriert einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem cAHI/AHI und der Kreislaufzeit. Sie verdeutlicht, dass die Kreislaufzeit umso länger wird, je mehr zentrale Atemereignisse vorliegen.

cAHI/AHI= Anteil zentraler Atemereignisse vom Gesamt-AHI; F= Varianzquotientest;  $R^2$ = Bestimmtheitsmaß

**Tabelle 11: Störvariablen**

Mögliche Störvariablen
Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI)
LVEF, NYHA-Klasse, Ursache der Herzinsuffizienz (ischämisch/ nicht-ischämisch)
Vorhofflimmern
Hypertension, Diabetes, Hyperlipidämie
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), Defibrillator
ACE-Inhibitoren/ AT1-Antagonisten, Schleifendiuretika/ Thiazide, $\beta$ -Blocker, Spironolacton, Digitalis, Diuretika, Lipidsenker
AHI, cAHI, TIB, TST, Schlafstadium N1, Schlafstadium N2, Schlafstadium N3, REM Schlaf, Schlaffeﬃzienz (% TIB), SOL, Arousalindex, PLM-index, mittlere Herzfrequenz
SaO <sub>2</sub> mean, SaO <sub>2</sub> min, T < 90% SaO <sub>2</sub> , Apnoezeit, <b>Hyperpnoelänge, Zykluslänge, Ratio (Hyperpnoelänge/Apnoelänge)</b> , pCO <sub>2</sub> , pH, Base Excess
Signifikante Störvariablen (>10% Abweichung vom Regressionskoeffizienten) wurden fett gekennzeichnet.
AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI= Body-Mass-Index; cAHI= zentraler AHI; CRT= kardiale Resynchronisationstherapie; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA= New York Heart Association; pCO <sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck; PLM= periodic leg movements; REM= rapid eye movement; SaO <sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung; SOL= sleep onset latency; TIB= time in bed; TST= total sleep time

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Analyse war es, die Koexistenz zentraler Schlafapnoe und periodischer Atmungsmuster bei Patienten mit Herzinsuffizienz und obstruktiver Schlafapnoe, genauer zu charakterisieren. Signifikante Anteile zentraler Apnoen/Hypopnoen und das Vorliegen eines periodischen Atmungsmusters wurden als Indikatoren für eine beeinträchtigte Atmungsregulation bei Patienten mit HI vermutet. Im Rahmen dieser Analyse wurden neben der Prävalenz auch mögliche Risikofaktoren solcher Indikatoren untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz signifikanter Anteile von CSA und objektiv gemessenem periodischen Atmungsmuster bei Patienten mit HI und OSA hoch ist. Je höher der Anteil zentraler Atemereignisse ist, desto häufiger besteht ein periodisches Atmungsmuster. Die Risikofaktoren für signifikante Anteile zentraler Apnoen/Hypopnoen waren weitestgehend identisch mit denen für das Vorliegen eines periodischen Atmungsmusters.

Im Rahmen des SCHLA-HF Registers wurden aus 138 deutschen Zentren (91 kardiologische Praxen und 47 kardiologische Kliniken) insgesamt 10.490 Patienten mit chronischer HI und HF-REF in das Register eingeschlossen. Nach Registereinschluss erfolgte ein SBAS-Screening mit Hilfe des 2-Kanal Screeningsystems ApneaLink™ (ResMed Ltd., Sydney, Australia). Patienten mit einem  $AHI_{\text{Screening}} \geq 15/h$  und/oder dem klinischen Verdacht auf SBAS, wurden in eine der kooperierenden Schlafkliniken überwiesen. Dort erhielten sie zur Diagnosesicherung eine PSG.<sup>4</sup> Von diesen 10.490 Patienten wurden 1.394 in die abschließende Analyse einbezogen (Abb. 3). Das SCHLA-HF Register ist das größte Patientenregister weltweit, welches sich mit dem Zusammenhang zwischen HI und SBAS befasst und wichtige neue Erkenntnisse diesbezüglich liefert.

In Hinblick auf die Prävalenz der Schlafapnoetypen zeigte die größte Gruppe, mit 40%, eine kombinierte Schlafapnoe (Koexistenz OSA+CSA). 28% hatten eine OSA und 32% eine CSA (Abb. 4). Ein hoher Anteil zentraler Atemereignisse war mit höherem Alter, männlichem Geschlecht, niedrigerem BMI, niedrigerer LVEF, häufigerem Vorkommen von VHF sowie periodischer Atmung und einem niedrigerem  $pCO_2$  assoziiert (Tabelle 2 und 7, Abb. 9).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein periodisches Atmungsmuster nicht zwingend vergesellschaftet ist mit der CSA, sondern mit 45% auch zu einem großen Anteil bei Patienten mit OSA auftreten kann (Tabelle 4, Abb. 5). Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Periodik waren ein hohes Alter, männliches Geschlecht, ein höherer Schweregrad der HI sowie ein niedriger  $pCO_2$  und hoher pH (Tabelle 5 und 6, Abb. 8).

Die in das SCHLA-HF Register eingeschlossenen Frauen mit HI litten selten unter SBAS, deutlich seltener als Männer (13% vs. 87%, Tabelle 3). Falls dies doch der Fall war, dann zeigten sie am häufigsten eine OSA (Tabelle 3, Abb. 4). Das periodische Atmungsmuster war bei Frauen relativ selten und konnte nur in 7-8% der Fälle nachgewiesen werden (Tabelle 4). Ein Zusammenhang zwischen steigendem Anteil zentraler Atemereignisse und immer häufiger auftretendem periodischen Atmungsmuster, ließ sich bei Frauen nicht beobachten (Tabelle 4, Abb. 5).

Im Rahmen der Subanalyse wurden ergänzende Messungen in den PSGs der Regensburger Patienten des SCHLA-HF Registers durchgeführt. Das Ziel war es, innerhalb respiratorischer Daten, mögliche Prädiktoren für eine beeinträchtigte Atmungsregulation ausfindig zu machen. Die Ergebnisse dieser Messungen ließen erkennen, dass ein hoher Anteil zentraler Atemereignisse (cAHI/AHI) im signifikanten Zusammenhang mit einer längeren Kreislaufzeit steht (Tabelle 10, Abb. 10). Je mehr zentrale Atemereignisse vorliegen, desto länger wird die Kreislaufzeit.

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Es liegen bereits einige andere Studien vor, welche die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit HI untersuchten. Diese konnten bereits zeigen, dass die Prävalenz mit 49-81% deutlich höher ist, als in der Normalbevölkerung.<sup>55-62</sup> Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen des SCHLA-HF Registers ist jedoch aus verschiedenen Gründen schwierig.

Erstens handelt es sich bei den meisten dieser Studien um monozentrische Studien,<sup>55-59,61,62</sup> mit Ausnahme der multizentrischen Studie von Schulz et al.<sup>60</sup> Des Weiteren haben diese Studien entweder nur ambulante Patienten<sup>55,57,58</sup> oder ausschließlich Patienten aus der Klinik<sup>56,59-62</sup> in ihr Patientenkollektiv eingeschlossen. Das SCHLA-HF Register dagegen vereint dies in einer multizentrischen Studie mit



einem Patientenkollektiv aus kardiologischen Praxen und unterschiedlichen deutschen Kliniken.<sup>4</sup>

Zweitens variierten die Bewertungskriterien für SBAS von Studie zu Studie stark. Das SCHLA-HF Register nutzte einen AHI-Grenzwert für SBAS von  $\geq 15/h$ ,<sup>4</sup> genau wie einige der vorangehenden Studien.<sup>55,58,61</sup> In anderen Studien wurden jedoch auch niedrigere Grenzwerte wie  $AHI > 5/h$ <sup>59</sup> oder  $AHI > 10/h$ <sup>57,60</sup> festgelegt. In zwei Studien wurden sogar verschiedene AHI-Grenzwerte in die Analysen einbezogen.<sup>56,62</sup>

Drittens verwendeten nicht alle Studien die PSG zur Diagnose von SBAS. Da diese jedoch nach wie vor der Goldstandard ist, wurde sie auch im Rahmen des SCHLA-HF Registers durchgeführt.<sup>4</sup> Einige der vorangehenden Studien führten nur die diagnostisch unterlegene Polygraphie zur Diagnosesicherung durch.<sup>59,60</sup> Ein weiteres Problem der Vergleichsmöglichkeit besteht darin, dass alle oben genannten Studien eine Gruppe von Patienten mit HI ohne SBAS in ihre Analysen einbezogen haben. Eine solche Vergleichsgruppe ist in den Analysen des SCHLA-HF Registers nicht vorhanden. Des Weiteren wurden Angaben zur Prävalenz von SBAS, in den bereits existierenden Studien, anhand der strikten Einteilung der Schlafapnoetypen in OSA und CSA gemacht. Eine Gruppe mit gemischter Schlafapnoe wurde nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des SCHLA-HF Registers war der dominierende Schlafapnoetyp die kombinierte Schlafapnoe mit einer Koexistenz von OSA und CSA (Tabelle 3, Abb. 4). Eine solche Koexistenz wurde zuvor bereits in einzelnen Studien beobachtet. Diese beschränkten sich jedoch hauptsächlich auf die Beschreibung des Phänomens an sich, ohne genaue Angaben zu dessen Prävalenz zu machen.<sup>60,85,105</sup> Bitter und Kollegen<sup>78</sup> konnten nachweisen, dass 18% der Patienten mit HI und OSA unter CPAP-Therapie eine CSA entwickeln. Sie bezeichneten diese Koexistenz von OSA und CSA als *komplexe Schlafapnoe* und vermuteten als Ursache für deren Entstehung eine Instabilität der Atmungsregulation bei Patienten mit HI.<sup>78</sup> Das SCHLA-HF Register liefert Angaben zur Prävalenz der kombinierten Schlafapnoe unabhängig von therapeutischen Maßnahmen. Es konnte nachgewiesen werden, dass sie der dominierende Schlafapnoetyp bei Patienten mit HI ist (40% vs. 28% OSA und 32% CSA, Tabelle 3). Dieses Ergebnis bestärkt die Annahme, dass es bei Herzinsuffizienten einen fließenden Übergang zwischen den zwei Schlafapnoeformen OSA und CSA gibt. Demnach wird die neu eingeführte Einteilung der Schlafapnoetypen anhand des  $\%cAHI/AHI_{PSG}$  (Tabelle 1) dem klinischen Alltag

besser gerecht und könnte zukünftig die strikte Trennung zwischen OSA und CSA ablösen.

Die Risikofaktoren für einen hohen Anteil zentraler Atemereignisse, welche aus den Analysen des SCHLA-HF Registers hervorgehen, stimmen weitestgehend überein mit denen früherer Studien. So konnten die bereits zuvor beschriebenen Risikofaktoren wie hohes Alter, männliches Geschlecht<sup>56,59</sup>, ein niedrigerer BMI<sup>56,58</sup>, eine niedrigere LVEF<sup>56,58,59,62</sup>, das häufigere Auftreten von VHF<sup>56,58,59</sup> sowie ein niedrigerer  $pCO_2$ <sup>56,58</sup> auch innerhalb des SCHLA-HF Registers nachgewiesen werden (Tabelle 2 und 7, Abb. 9). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Paulino et al.<sup>62</sup>, gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Anteil zentraler Atemereignisse und einem höheren AHI (Tabelle 2). Auch die von einigen Studien dargestellte Korrelation zwischen einem hohen Anteil zentraler Atemereignisse und einer höheren NYHA-Klasse<sup>58,59,62</sup> ließ sich nicht reproduzieren (Tabelle 2 und 7, Abb. 9). Demzufolge bestätigt das SCHLA-HF Register weitestgehend die bereits aus kleinen Analysen hervorgegangenen Ergebnisse innerhalb eines großen multizentrischen Patientenkollektivs.

Studien, welche sich mit der Prävalenz eines periodischen Atmungsmusters bei Patienten mit HI befassen, sind in der Literatur nur wenige zu finden. In den Analysen von Hanly und Kollegen<sup>106</sup> zeigten alle 10 Patienten eine periodische Atmung. Tkacova und Kollegen beobachteten in zwei unterschiedlichen Studien,<sup>70,85</sup> dass einige Patienten mit OSA und HI ein An- und Abschwollen des Atemflusses aufweisen, mit starker Ähnlichkeit zu dem Muster der CSR. Letztere der zwei Studien äußerte als Erklärung für diese neue Beobachtung die Theorie, dass die OSA bereits vor der Entwicklung der HI vorlag und das Auftreten einer HI die sekundäre Entstehung einer CSR begünstigt.<sup>85</sup> Diese Gedanken wurden von Ryan et al. aufgegriffen und durch einen Vergleich der OSA von Patienten mit HI und solchen ohne HI ergänzt.<sup>86</sup> Auch im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von OSA und HI, ein langsames An- und Abschwollen des Atemflusses aufwiesen, welches sich bei Patienten ohne HI nicht nachweisen ließ.<sup>86</sup> Genaue Angaben zur Prävalenz wurden jedoch nicht gemacht. Die Ergebnisse des SCHLA-HF Registers stellen daher eine wichtige Ergänzung zu der Analyse von Ryan et al. dar. Es konnte anhand von objektiven Kriterien gezeigt werden, dass 45% der HI-Patienten mit OSA ein periodisches Atmungsmuster aufweisen (Tabelle 4, Abb. 5). Einige andere Studien haben bereits Angaben zur Prävalenz des

periodischen Atmungsmusters gemacht. Schulz und Kollegen<sup>60</sup> konnten CSR mit einer Häufigkeit von 28% nachweisen. MacDonald und Kollegen<sup>61</sup> ermittelten mit 31% CSR eine ähnliche Häufigkeit. Mared und Kollegen<sup>63</sup> konnten sogar eine Häufigkeit von 66% CSR aufzeigen. Alle eben genannten Studien betrachteten die CSR als eigenen Schlafapnoetyp. Dementgegen verdeutlichen die Ergebnisse des SCHLA-HF Registers, dass alle Schlafapnoetypen potenziell ein periodisches Atmungsmuster zeigen können (Tabelle 4, Abb. 5). Daher erscheint die Betrachtung der CSR als eigenen Schlafapnoetyp wenig sinnvoll. Darüber hinaus zeigt das SCHLA-HF Register noch deutlicher als vorangegangene Studien, wie häufig bei Patienten mit HI eine Periodik vorliegt (45-85%, Tabelle 4).

Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Periodik wurden von Schulz und Kollegen<sup>60</sup> eine niedrige LVEF und ein niedrigerer  $pCO_2$  beschrieben. Mared und Kollegen<sup>63</sup> fanden als einzigen Risikofaktor das Alter. Das Vorliegen von VHF und einem höheren Schweregrad der HI (höhere NYHA-Klasse und niedrigere LVEF) wurden von MacDonald et al.<sup>61</sup> als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CSR ermittelt. Alle diese Risikofaktoren ließen sich auch innerhalb des SCHLA-HF Registers nachweisen (Tabelle 5 und 6, Abb. 8). Darüber hinaus zeigten unsere Ergebnisse, dass auch das männliche Geschlecht und ein niedrigerer BMI die Entstehung von Periodik zu begünstigen scheinen (Tabelle 5 und 6, Abb. 8). Der Vergleich vorangegangener Studien mit den Ergebnissen des SCHLA-HF Registers ist auch in diesem Fall nur sehr eingeschränkt möglich. Die allgemeine Aussagekraft der vorliegenden Studien ist deutlich herabgesetzt, da sie zum Teil ein sehr kleines Patientenkollektiv, von weniger als 40 Patienten, aufwiesen.<sup>70,85,86,106</sup> Mared und Kollegen<sup>63</sup> hatten zwar mit 191 Patienten ein etwas größeres Patientenkollektiv, jedoch basierte die Analyse auf Patienten mit dekompensierter HI. Die Ergebnisse des SCHLA-HF Registers basieren dagegen auf einem Patientenkollektiv mit stabiler HI,<sup>4</sup> sodass die Vergleichbarkeit begrenzt ist. Zum anderen wichen die Definitionen für das Vorliegen einer Periodik stark voneinander ab. Mared und Kollegen<sup>63</sup> definierten CSR als ein >10% der Zeit zu beobachtendes An- und Abschwollen des Atemflusses. Schulz und Kollegen<sup>60</sup> klassifizierten CSR bei einem obstruktiven  $AHI < 10/h$ , einem zentralen  $AHI > 50\%$  vom Gesamt-AHI und einem An- und Abschwollen des Atemflusses während der Hyperventilationsphase. Bei MacDonald et al.<sup>61</sup> war das Kriterium, dass >33% der Zeit ein Crescendo-Decrescendo-Muster des Atemflusses vorliegt. Die Klassifikation des SCHLA-HF Registers für Periodik

basierte auf den Messungen des ApneaLink™ (Abb. 1)<sup>98</sup> und stimmte demnach mit keiner der eben genannten überein.

In das SCHLA-HF Register wurden sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen. Dies ermöglichte einen Vergleich der beiden Geschlechter. Viele der Studien zur Prävalenz von SBAS und HI schlossen entweder gar keine Frauen in ihr Patientenkollektiv ein<sup>55,58</sup> oder bezogen sie nicht in die weiteren Analysen mit ein<sup>57,59,61</sup>. Die wenigen vorhandenen Studien zu diesem Thema stützen das Ergebnis des SCHLA-HF Registers, dass Frauen seltener unter Schlafapnoe leiden als Männer (Tabelle 3, Abb. 4).<sup>56,60,62</sup> Verantwortlich für diesen Geschlechterunterschied scheinen verschiedene Mechanismen zu sein. Zum einen besitzen Männer eine insgesamt instabilere Schlafarchitektur als Frauen. Sie haben mehr Schlaf-Wach Übergänge und kürzere Slow-Wave-Schlafphasen. Dies scheint eine Instabilität der Atmungsregulation und somit auch die Entstehung zentraler Apnoen zu begünstigen.<sup>107</sup> Zum anderen spielt der weibliche Hormonhaushalt eine gewisse Rolle. Progesteron scheint einen positiven Einfluss auf die Muskelaktivität der Zungen- und Schlundmuskulatur zu haben, sodass es bei Frauen vor der Menopause seltener zum Verschluss der oberen Atemwege während des Schlafes kommt.<sup>108,109</sup> Genau wie Sin und Kollegen<sup>56</sup> bereits zeigen konnten, litten auch die Frauen des SCHLA-HF Registers am häufigsten unter OSA (Tabelle 3, Abb. 4). Über das Vorkommen von periodischer Atmung bei Frauen mit SBAS und HI wurde in keiner der zuvor genannten Studien berichtet. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Auftreten periodischer Atmungsmuster bei Frauen vergleichsweise selten ist. Im Rahmen des SCHLA-HF Registers ergab sich eine Prävalenz von lediglich 7-8% (Tabelle 4, Abb. 5).

Messungen von respiratorischen Parametern, wie in unserer Subanalyse, wurden bereits zuvor getätigt. Der Länge der Kreislaufzeit wurde schon in einigen älteren Studien Aufmerksamkeit geschenkt. Im Vergleich zu Schlafapnoepatienten ohne HI, zeigten Patienten mit HI signifikant längere Kreislaufzeiten. Dies konnte sowohl für Patienten mit CSA und HI<sup>102,110</sup> sowie für Patienten mit OSA und HI<sup>86,88</sup> nachgewiesen werden. Überdies verglichen Tkacova und Kollegen HI-Patienten mit SBAS untereinander. Sie konnten zeigen, dass eine CSA mit signifikant längeren Kreislaufzeiten einhergeht.<sup>85</sup> Auch im Rahmen unserer Subanalyse zeigte sich eine signifikant längere Kreislaufzeit bei HI-Patienten mit CSA (Tabelle 9). Für die Parameter der Hyperpnoe- und der Zykluslänge konnten keine signifikanten Werte

nachgewiesen werden. Es zeichnete sich jedoch eine gewisse Tendenz ab, dass auch diese beiden respiratorischen Parameter bei HI-Patienten mit CSA länger sind als bei solchen mit OSA (Tabelle 9). Tkacova und Kollegen<sup>85</sup> konnten für eine längere Zykluslänge bei CSA bereits einen signifikanten Nachweis erbringen. Es gibt zwei mögliche Erklärungen für die fehlende Signifikanz innerhalb unserer Analyse. Eine Erklärung wäre das kleine Patientenkollektiv, sodass man vermuten könnte, dass sich innerhalb eines größeren Patientenkollektivs signifikante Werte für die Hyperpnoe- und Zykluslänge ergeben würden. Die andere Erklärung wäre, dass es keine relevanten Unterschiede in Hyperpnoe- oder Zykluslänge bei HI-Patienten mit CSA und OSA gibt. Einige der bereits erwähnten Studien würden letztere Theorie unterstützen. Es konnten neben längeren Kreislaufzeiten auch signifikant längere Hyperpnoe- und Zykluslängen für HI-Patienten nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl für Patienten mit OSA<sup>86,88</sup> als auch für solche mit CSA.<sup>102,110</sup> Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass HI-Patienten mit SBAS aufgrund ihrer HI per se längere Hyperpnoe- und Zykluslängen aufweisen, unabhängig vom Schlafapnoetyp. Ein wichtiger Punkt wiederum spricht gegen die Theorie, dass es keinen Unterschied zwischen OSA und CSA gibt. Und zwar konnte im Rahmen unserer Analysen eine signifikant höhere Ratio aus Hyperpnoelänge und Apnoelänge bei Patienten mit CSA nachgewiesen werden (Tabelle 9). Dies deutet daraufhin, dass es bei CSA tatsächlich zu einer längeren Hyperpnoedauer kommt, zumindest wenn man diese in Relation zur Apnoelänge setzt. Auch in einigen älteren Studien war die Ratio von Interesse. Solin und Kollegen<sup>110</sup> präsentierten eine Grenze für die Ratio (Hyperpnoelänge/Apnoelänge) von  $>1.0$ , die auf das Vorliegen einer HI hinweist. Dieser Grenzwert ist vereinbar mit den Analysen von Wedewardt und Kollegen.<sup>87</sup> Sie konnten ergänzend zeigen, dass die Ratio mit Verschlechterung der Herzfunktion immer höhere Werte annehmen kann. Analog dazu überschreiten die Mittelwerte beider Gruppen der Subanalyse diesen Grenzwert der Ratio von  $>1.0$  (Tabelle 9).

Der gefundene signifikante Zusammenhang zwischen dem cAHI/AHI und der Länge der Kreislaufzeit (Tabelle 10, Abb. 10) wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Dieses neue Erkenntnis lässt sich aber im Zusammenhang mit bereits formulierten Theorien interpretieren. Es wurde zuvor angenommen, dass eine verlängerte Kreislaufzeit bei HI-Patienten gleichgesetzt werden kann mit einer Verminderung der Herzfunktion. Eine Verminderung der Herzfunktion kann zu

Veränderungen innerhalb des respiratorischen Feedbacksystems führen.<sup>87,88</sup> Die Folge sind Verzögerungen, welche die Zeit zwischen der Änderung im Feedbacksignal ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ ) und der Wahrnehmung dieser Änderung durch die Chemorezeptoren verlängern. Solche Verzögerungen können in einer Instabilität der Atmungsregulation münden. Eine Instabilität der Atmungsregulation kann wiederum die Entstehung periodischer Atmung begünstigen.<sup>86</sup> Die Ergebnisse der Subanalyse konnten zeigen, dass ein hoher Anteil zentraler Atemereignisse mit einer längeren Kreislaufzeit assoziiert ist (Tabelle 10, Abb. 10). Eine verlängerte Kreislaufzeit kann, wie bereits erläutert, zu einer Instabilität der Atmungsregulation führen und somit auch die Entstehung periodischer Atmung fördern. Folglich könnte der cAHI/AHI ein wichtiger Prädiktor für die Entstehung von Periodik sein.

Das SCHLA-HF Register ist das größte Patientenregister weltweit, welches sich mit dem Zusammenhang zwischen HI und SBAS befasst. Es besteht aus einem großen Studienkollektiv, welches beide Geschlechter einschließt und Patienten sowohl aus Kliniken als auch aus kardiologischen Praxen beinhaltet. Die Patienten erhielten alle eine leitliniengerechte HI Therapie. Mit der PSG wurde die genaueste Untersuchungsmethode zur Diagnosestellung einer Schlafapnoe angewendet.<sup>4</sup>

Ein Register ist in der Lage, ein besseres Abbild von der Realität aufzuzeigen, als es kleine Studien mit hochselektierten Patientenkollektiven sind. In Hinblick darauf ist das SCHLA-HF Register in seiner allgemeinen Aussagekraft vielen bereits existierenden Studien zum Zusammenhang von HI und SBAS deutlich überlegen.

Eine Schwäche dieser Analyse ist die fehlende Vergleichsgruppe von Patienten mit HI ohne SBAS. Eine solche Vergleichsgruppe ist bei einer Vielzahl bereits existierender Studien zum Zusammenhang von HI und SBAS in der Regel vorhanden. Die Vergleichsmöglichkeit und Einordnung der Ergebnisse des SCHLA-HF Registers wird dadurch erschwert.

Ein weiterer Nachteil könnte die Durchführung des Schlafapnoe-Screening mittels ApneaLink<sup>TM</sup> sein. Es handelt sich hierbei um ein eher neues Screeningdevice, welches noch nicht zu den etablierten Screeningmethoden gezählt werden kann.<sup>22</sup>

Die Hauptschwäche der Subanalyse ist das kleine Patientenkollektiv, welches die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich einschränkt.

### 5 Fazit

Das Vorkommen von Schlafapnoe bei Patienten mit HI ist häufig.<sup>55-62</sup> Da es einen negativen Einfluss auf die Entwicklung bzw. die Prognose der HI zu haben scheint,<sup>33-37</sup> ist es wichtig, HI-Patienten als besondere Risikogruppe für SBAS zu betrachten. Ein flächendeckendes Screening erscheint sinnvoll.

Nach erfolgter Diagnosesicherung ist das Einleiten einer effektiven Therapie essentiell. Es gibt Hinweise, dass eine gute Behandlung der SBAS die Prognose von HI-Patienten verbessern kann.<sup>37,82,111,112</sup> Folglich ist die Therapie der SBAS ein wichtiger Ansatzpunkt um solche Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleiben und ein Fortschreiten der HI zeigen, besser zu kontrollieren.

Die Auswahl der richtigen Therapie für Patienten mit HI und SBAS ist jedoch nicht immer einfach. Bei HI-Patienten mit OSA beispielsweise scheint das Auftreten einer beeinträchtigten Atmungsregulation erhebliche therapeutische Konsequenzen zu haben. Es kann dazu führen, dass einige Patienten unter CPAP-Therapie eine CSA entwickeln.<sup>78</sup> Indikatoren für eine beeinträchtigte Regulation der Atmung sind signifikante Anteile zentraler Atemereignisse und/oder das Vorliegen eines periodischen Atmungsmusters. Die Ergebnisse dieser Analyse konnten zeigen, dass die Prävalenz solcher Indikatoren bei HI-Patienten mit OSA hoch ist, sodass es von großer klinischer Relevanz zu sein scheint. Indikatoren für eine Instabilität der Atmungsregulation könnten folglich Hinweise darauf geben, bei welchen HI-Patienten mit OSA eine CPAP-Therapie nicht erfolgversprechend erscheint. Für solche Patienten könnte direkt ein anderer therapeutischer Ansatz gewählt werden.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Risikofaktoren für signifikante Anteile zentraler Apnoen/Hypopnoen weitestgehend identisch waren mit denen für das Vorliegen eines periodischen Atmungsmusters. Beides war mit höherem Alter, männlichem Geschlecht, niedrigerem BMI, niedrigerer LVEF, VHF und einem niedrigeren pCO<sub>2</sub> assoziiert. Solche Risikofaktoren könnten dazu dienen, klinische Risikoprofile zu erstellen, anhand derer bereits im Vorfeld Therapieentscheidungen getroffen werden könnten.

Eine Evaluation von Prädiktoren für das CPAP-Ansprechen von HI-Patienten mit OSA könnte eine sinnvolle Fortführung dieser Analyse darstellen. Neben erleichterten Therapieentscheidungen könnte dies auch dazu beitragen, die

Pathophysiologie, welche hinter der Entwicklung von instabilen Atmungsmustern steckt, genauer zu verstehen.

Weitere Multizenterstudien, welche den Zusammenhang von SBAS und HI beleuchten, wären wünschenswert. Diese sollten aus einem gemischten Patientenkollektiv mit Patienten aus Praxen und aus Kliniken bestehen, welches sowohl Männer als auch Frauen einschließt. Des Weiteren sollten die Patienten allesamt eine leitliniengerechte Therapie ihrer HI erhalten. Ein einheitlicher AHI-Grenzwert für die Definition von SBAS sollte festgelegt werden. Zudem wäre eine differenzierte Einteilung der Schlafapnoetypen in OSA, kombinierte Schlafapnoe (OSA+CSA) und CSA, mit klar vorgegebener Definition der einzelnen Schlafapnoetypen, erstrebenswert. Als diagnostisches Mittel sollte im Anschluss an eine etablierte Screeningmethode, bei auffälligem Befund, standardmäßig eine PSG zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

In Hinblick auf zukünftige Studien könnten die Rahmenbedingungen des SCHLA-HF Registers als Beispiel dienen. Eine Standardisierung von Rahmenbedingungen würde vor allem für bessere Vergleichsmöglichkeiten von Studien sorgen.

Überdies wäre auch ein Patientenregister, welches weltweit die Zusammenhänge zwischen HI und SBAS erforscht, denkbar.



## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Parameter zur Berechnung des Algorithmus zur Erkennung periodischer Atmung, modifiziert nach Weinreich .....	12
Abb. 2: Beispielmessung der Subanalyse .....	16
Abb. 3: Patienten Flussdiagramm .....	20
Abb. 4: Prävalenz von Schlafapnoetypen bei Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen .....	26
Abb. 5: Anteil periodischer Atmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz (ApneaLink™) .....	28
Abb. 6: Polysomnographie - Beispiele: OSA mit/ohne Periodik (ApneaLink™).....	30
Abb. 7: Polysomnographie - Beispiele: CSA mit/ohne Periodik (ApneaLink™).....	30
Abb. 8: Forest Plot, Risikofaktoren für Periodik.....	34
Abb. 9: Forest Plot, Risikofaktoren für CSA (dichotom CSA ( $\geq 50\%$ ) vs. OSA (<50%)).....	36
Abb. 10: Lineare Regressionsgerade.....	43

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Schlafapnoetypen für Patienten mit HI .....	22
Tabelle 2:	Baselinecharakteristika.....	24
Tabelle 3:	Prävalenz der Schlafapnoetypen.....	26
Tabelle 4:	Anteil periodischer Atmung.....	28
Tabelle 5:	Patienten mit Periodik (ApneaLink™) vs. Patienten ohne Periodik .....	32
Tabelle 6:	Risikofaktoren für Periodik.....	34
Tabelle 7:	Risikofaktoren für CSA (dichotom CSA ( $\geq 50\%$ ) vs. OSA ( $< 50\%$ )) .....	36
Tabelle 8:	Patienten mit OSA vs. Patienten mit CSA .....	38
Tabelle 9:	Polysomnographische Charakteristika .....	40
Tabelle 10:	Lineares Regressionsmodell, Kreislaufzeit als abhängige Variable ....	42
Tabelle 11:	Störvariablen .....	44

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BMI	Body-Mass-Index
cAHI/AHI	Anteil zentraler Apnoen und Hypopnoen vom Gesamt-AHI
CI	Konfidenzintervall
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSR	Cheyne-Stokes-Atmung
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESC	European Society of Cardiology
HF-PEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HF-REF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (systolische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Min. SaO <sub>2</sub>	Minimale Sauerstoffsättigung
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positiver Atemwegsdruck
PCI	Perkutane Koronarintervention
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PSG	Polysomnographie
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	Standardabweichung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern

## 7 Literaturverzeichnis

1. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20:301-6.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:194-202.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
4. Woehrle H, Oldenburg O, Arzt M, et al. Determining the prevalence and predictors of sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: rationale and design of the SCHLA-HF registry. *BMC cardiovascular disorders* 2014;14:46.
5. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *American heart journal* 1991;121:951-7.
6. Statistisches Bundesamt ZB. Todesursachenstatistik. 20.06.2015.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.
8. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009;119:3070-7.
9. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001;104:779-82.
10. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *The New England journal of medicine* 2004;350:1953-9.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1948-55.
12. Tarantini L, Faggiano P, Senni M, et al. Clinical features and prognosis associated with a preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology* 2002;3:656-64.
13. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *European heart journal* 2004;25:1214-20.
14. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine* 2006;355:260-9.
15. Kirk V, Bay M, Parner J, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the

prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *European journal of heart failure* 2004;6:335-41.

**16.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *The New England journal of medicine* 1991;325:293-302.

**17.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1999;341:709-17.

**18.** Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;283:1295-302.

**19.** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine* 2001;344:1651-8.

**20.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine* 2011;364:11-21.

**21.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352:1539-49.

**22.** Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail* 2016;4:116-25.

**23.** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 1996;335:1933-40.

**24.** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2002;346:877-83.

**25.** Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2004;350:2151-8.

**26.** Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352:225-37.

**27.** Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89:615-20.

**28.** Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal* 2004;25:1614-9.

**29.** Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Archives of internal medicine* 2007;167:490-6.

**30.** Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *European heart journal* 2009;30:671-8.

31. Jessup M, Brozena S. Heart failure. The New England journal of medicine 2003;348:2007-18.
32. Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. Circulation Heart failure 2011;4:396-403.
33. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. American journal of respiratory and critical care medicine 1996;153:272-6.
34. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 1999;99:1435-40.
35. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2007;49:2028-34.
36. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2007;49:1625-31.
37. Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. European journal of heart failure 2011;13:68-75.
38. Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. Sleep 1997;20:654-75.
39. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999;22:667-89.
40. (2005) A. "International Classification of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM).
41. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest 1992;101:541-9.
42. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. Lancet 2002;360:237-45.
43. Owens RL, Eckert DJ, Yeh SY, Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. Current opinion in pulmonary medicine 2008;14:519-24.
44. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. American journal of respiratory and critical care medicine 2000;162:2194-200.
45. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 2007;131:595-607.
46. Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? Respiratory care 2010;55:1168-78.
47. Cheyne J. A case of apoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin Hosp Rep 1818;2:216-23.
48. Stokes W. The Diseases of the Heart and the Aorta. Dublin, Ireland:Hodges and Smith 1854:302-40.
49. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. American journal of respiratory and critical care medicine 2002;165:1217-39.
50. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. Expert review of respiratory medicine 2008;2:349-64.

51. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology* 2013;177:1006-14.
52. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clinics in chest medicine* 1992;13:493-505.
53. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine* 1993;328:1230-5.
54. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
55. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
56. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:1101-6.
57. Ferrier K, Campbell A, Yee B, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005;128:2116-22.
58. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *International journal of cardiology* 2006;106:21-8.
59. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *European journal of heart failure* 2007;9:251-7.
60. Schulz R, Blau A, Borgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *The European respiratory journal* 2007;29:1201-5.
61. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008;4:38-42.
62. Paulino A, Damy T, Margarit L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Archives of cardiovascular diseases* 2009;102:169-75.
63. Mared L, Cline C, Erhardt L, Berg S, Midgren B. Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalised for heart failure. *Respiratory research* 2004;5:14.
64. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine* 2003;348:1233-41.
65. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Archives of internal medicine* 2006;166:1716-22.
66. Rao A, Georgiadou P, Francis DP, et al. Sleep-disordered breathing in a general heart failure population: relationships to neurohumoral activation and subjective symptoms. *Journal of sleep research* 2006;15:81-8.
67. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *European journal of heart failure* 2007;9:243-50.

- 68.** Midgren B, Mared L, Franklin KA, Berg S, Erhardt L, Cline C. Cheyne-Stokes respiration is not related to quality of life or sleepiness in heart failure. *The clinical respiratory journal* 2010;4:30-6.
- 69.** Redeker NS, Muench U, Zucker MJ, et al. Sleep disordered breathing, daytime symptoms, and functional performance in stable heart failure. *Sleep* 2010;33:551-60.
- 70.** Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:2269-75.
- 71.** Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:2147-65.
- 72.** Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005;46:1327-32.
- 73.** Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
- 74.** Solin P, Kaye DM, Little PJ, Bergin P, Richardson M, Naughton MT. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. *Chest* 2003;123:1119-26.
- 75.** Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:1888-96.
- 76.** Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;169:361-6.
- 77.** Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;99:1574-9.
- 78.** Bitter T, Westerheide N, Hossain MS, et al. Complex sleep apnoea in congestive heart failure. *Thorax* 2011;66:402-7.
- 79.** Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
- 80.** Munoz A, Mayoralas LR, Barbe F, Pericas J, Agusti AG. Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *The European respiratory journal* 2000;15:676-81.
- 81.** Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure* 2008;10:933-89.
- 82.** Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008;133:690-6.
- 83.** Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2009;5:205-11.
- 84.** Westhoff M, Arzt M, Litterst P. Prevalence and treatment of central sleep apnoea emerging after initiation of continuous positive airway pressure in patients



with obstructive sleep apnoea without evidence of heart failure. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2012;16:71-8.

**85.** Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO<sub>2</sub> and circulatory delay. *Circulation* 2001;103:238-43.

**86.** Ryan CM, Bradley TD. Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 2005;127:536-42.

**87.** Wedewardt J, Bitter T, Prinz C, Faber L, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction. *Sleep medicine* 2010;11:137-42.

**88.** Efken C, Bitter T, Prib N, Horstkotte D, Oldenburg O. Obstructive sleep apnoea: longer respiratory event lengths in patients with heart failure. *The European respiratory journal* 2013;41:1340-6.

**89.** Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, Sullivan CE. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. *The European respiratory journal* 1998;11:7-13.

**90.** Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *The New England journal of medicine* 1999;341:949-54.

**91.** Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2005;26:1115-40.

**92.** Wang Y, Teschler T, Weinreich G, Hess S, Wessendorf TE, Teschler H. [Validation of microMESAM as screening device for sleep disordered breathing]. *Pneumologie* 2003;57:734-40.

**93.** Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2007;3:387-92.

**94.** Chen H, Lowe AA, Bai Y, Hamilton P, Fleetham JA, Almeida FR. Evaluation of a portable recording device (ApneaLink) for case selection of obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2009;13:213-9.

**95.** Clark AL, Crabbe S, Aziz A, Reddy P, Greenstone M. Use of a screening tool for detection of sleep-disordered breathing. *The Journal of laryngology and otology* 2009;123:746-9.

**96.** Ng SS, Chan TO, To KW, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Internal medicine journal* 2009;39:757-62.

**97.** Ragette R, Wang Y, Weinreich G, Teschler H. Diagnostic performance of single airflow channel recording (ApneaLink) in home diagnosis of sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2010;14:109-14.

**98.** Weinreich G, Armitstead J, Topfer V, Wang YM, Wang Y, Teschler H. Validation of ApneaLink as screening device for Cheyne-Stokes respiration. *Sleep* 2009;32:553-7.

**99.** Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2012;8:597-619.

- 100.** Randerath WJ, Trembl M, Priegnitz C, Stieglitz S, Hagmeyer L, Morgenstern C. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep* 2013;36:363-8.
- 101.** Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute 1968.
- 102.** Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:376-81.
- 103.** Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *American journal of epidemiology* 1993;138:923-36.
- 104.** Arzt M, Schulz I, Oldenburg O, et al. Koexistenz zentraler Schlafapnoe und periodischer Atmungsmuster bei Patienten mit Herzinsuffizienz und obstruktiver Schlafapnoe. *Pneumologie* 2012;66 - A10.
- 105.** Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circulation Heart failure* 2010;3:140-8.
- 106.** Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 1989;96:480-8.
- 107.** Hume KI, Van F, Watson A. A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *Journal of sleep research* 1998;7:85-94.
- 108.** Popovic RM, White DP. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;152:725-31.
- 109.** Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* (1985) 1998;84:1055-62.
- 110.** Solin P, Roebuck T, Swieca J, Walters EH, Naughton MT. Effects of cardiac dysfunction on non-hypercapnic central sleep apnea. *Chest* 1998;113:104-10.
- 111.** Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6.
- 112.** Damy T, Margarit L, Noroc A, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2012;14:1009-19.

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt vor allem Prof. Dr. med. M. Arzt für die Überlassung dieser Arbeit sowie die umfassende und gute Betreuung während dem klinischen Teil der Studie und dem Verfassen dieser Arbeit.

Ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Schlaflabores der Universität Regensburg, insbesondere Frau A. Braune und Frau R. Luigart für die Unterstützung und Hilfe bei der klinischen Arbeit sowie der Auswertung der Polysomnographien.

Auch der Frau A. Graml sowie Frau A. Suling und Frau S. Lezius möchte ich danken für die Mitarbeit am Statistikteil. Ich bedanke mich auch bei Herrn C. Heinz, Herrn Y. Kleemann, Frau E. Klären und Frau A. Shen für die Hilfe bei der Fertigstellung meiner Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt natürlich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben und ohne die dies alles nicht möglich gewesen wäre.

## 9 Lebenslauf

### Angaben zur Person

---

NAME: Isabell Nathalie Schulz  
GEBURTSDATUM: 03.05.1989  
GEBURTSORT: Hamburg  
STAATSANGEHÖRIGKEIT: deutsch  
FAMILIENSTAND: ledig

### Schulbildung

---

08/1995 - 07/1999 Grundschule Marschweg (Hamburg)  
08/1999 - 07/2005 Gymnasium Rissen (Hamburg)  
09/2005 - 01/2006 Lycée Pierre Poivre (Réunion, Frankreich)  
02/2006 - 07/2008 Gymnasium Othmarschen, Abitur (Hamburg)

### Berufsausbildung

---

10/2008 - 09/2010 Vorklinisches Studium / Universität Regensburg  
10/2010 - 08/2013 Klinisches Studium / Universität Regensburg  
09/2013 - 06/2014 Praktisches Jahr:  
    1. TERTIAL: Chirurgie / Unispital Basel (Schweiz) / Uniklinikum Regensburg  
    2. TERTIAL: Innere Medizin / Asklepios Klinikum Barmbek (Hamburg)  
    3. TERTIAL: Neurologie / Bezirksklinikum Regensburg  
11/2014 Ärztliche Approbation an der Universität Regensburg  
seit 04/2015 Assistenzärztin / Asklepios Klinik Altona (Hamburg)

## 10 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift